

TRIAZOLE DERIVATIVES

Patent
Number: WO0187855

Publication
date: 2001-11-22

Inventor(s): ARLT MICHAEL (DE); GREINER HARTMUT (DE); MAENO KYOICHI (JP); MORITA TAKUMA (JP); TOBE TAKAHIKO (JP); KOHARA ATSUYUKI (JP); MIYATA JUNJI (JP); SHIMADA ITSURO (JP); SUGANE TAKASHI (JP); SUZUKI TAKESHI (JP); HAMAGUCHI WATARU (JP); KIMIZUKA TETSUYA (JP)

Applicant(s): MERCK PATENT GMBH (DE); ARLT MICHAEL (DE); GREINER HARTMUT (DE); MAENO KYOICHI (JP); MORITA TAKUMA (JP); TOBE TAKAHIKO (JP); KOHARA ATSUYUKI (JP); MIYATA JUNJI (JP); SHIMADA ITSURO (JP); SUGANE TAKASHI (JP); SUZUKI TAKESHI (JP); HAMAGUCHI WATARU (JP); KIMIZUKA TETSUYA (JP); YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP)

Requested
Patent: ☐ WO0187855

Application
Number: WO2001JP04128 20010517

Priority
Number(s): JP20000148419 20000519; JP20010047921 20010223

IPC
Classification: C07D249/08; C07D249/12; C07D401/04; C07D413/14; C07D405/14; C07D405/12; C07D405/04; C07D403/04; C07D413/04; C07D409/10; C07D417/10; C07D401/10; C07D401/14; C07D405/10; C07D401/16; C07D401/12; C07D495/04; A61K31/41; A61K31/4439; A61K31/4155; A61K31/5377; A61K31/517; A61K31/427; A61K31/416; A61K31/4709; A61K31/4725; A61P43/00; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/14; A61P25/00; A61P9/10

EC
Classification: C07D249/08C3

Equivalents: AU5676901

Cited
Documents: JP2000063363; EP0608858; EP3351441; WO9732873

Abstract

Triazole derivatives which have a glycine transporter inhibitory activity and are useful as drugs; and novel triazole derivatives. ~~Because of having an excellent glycine transporter inhibitory activity, the above triazole derivatives are useful as remedies.~~

Data supplied from the esp@cenet database - I2

32

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年11月22日 (22.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/87855 A1(51) 国際特許分類: C07D 249/08,
249/12, 401/04, 413/14, 405/14, 405/12, 405/04, 403/04,
413/04, 409/10, 417/10, 401/10, 401/14, 405/10, 401/16,
401/12, 495/04, A61K 31/41, 31/4439, 31/4155, 31/5377,
31/517, 31/427, 31/416, 31/4709, 31/4725, A61P 43/00,
25/28, 25/16, 25/18, 25/14, 25/00, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04128

(22) 国際出願日: 2001年5月17日 (17.05.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-148419 2000年5月19日 (19.05.2000) JP
特願2001-47921 2001年2月23日 (23.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP). メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフティング (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG) [DE/DE]; D-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250 Darmstadt (DE).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 戸部 貴彦 (TOBE, Takahiko) [JP/JP], 菅根 隆史 (SUGANE, Takashi) [JP/JP], 濱口 渉 (HAMAGUCHI, Wataru) [JP/JP], 島田 逸郎 (SHIMADA, Itsuro) [JP/JP], 前野 恭

一 (MAENO, Kyoichi) [JP/JP], 宮田 淳司 (MIYATA, Junji) [JP/JP], 鈴木 健師 (SUZUKI, Takeshi) [JP/JP], 小原 厚行 (KOHARA, Atsuyuki) [JP/JP], 森田 琢磨 (MORITA, Takuma) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 君塚 哲也 (KIMIZUKA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP). アールト ミカエル (ARLT, Michael) [DE/DE]; D-64342 ゼーハイム ユーゲンハイム フリードリヒ エバートシュトラッセ 73 Seeheim Jugenheim (DE). グライナー ハルトムト (GREINER, Hartmut) [DE/DE]; D-64331 ヴァイテルシュタット クロイツシュトラッセ 57 Weierstadt (DE).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) : 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
一 国際調査報告書

[続表有]

(54) Title: TRIAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: トリアゾール誘導体

(57) Abstract: Triazole derivatives which have a glycine transporter inhibitory activity and are useful as drugs: and novel triazole derivatives. Because of having an excellent glycine transporter inhibitory activity, the above triazole derivatives are useful as remedies.

(57) 要約:

本発明は、医薬として有用なグリシントランスポーター阻害活性を有するトリアゾール誘導体及び、新規なトリアゾール誘導体に関する。本発明のトリアゾール誘導体は優れたグリシントランスポーター阻害活性を有し、治療薬として有用である。

WO 01/87855 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

トリアゾール誘導体

技術分野

本発明は、グリシントランスポーター活性の阻害剤として有用なトリアゾール誘導体を有効成分とする医薬組成物、及びグリシントランスポーター活性の阻害剤としての作用を有する新規なトリアゾール誘導体に関する。

背景技術

グリシンは中枢及び末梢神経系において、興奮性及び抑制性神経伝達物質であることが知られている。これらの機能は異なる二種の受容体を介しており、それら受容体を介した神経伝達の調節にはそれぞれ異なるグリシントランスポーターが関与していると考えられる。抑制性神経伝達物質としての機能は主に脊髄、脳幹に存在するストリキニーネ感受性グリシン受容体を介している。一方興奮性神経伝達物質としての機能は、グルタミン酸受容体サブタイプとして知られているN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体を介している。NMDA受容体においてグリシンはコアゴニストとして知られている（Johnson, J. W. and Asher, P., Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons, Nature, 325, 529-531, (1987)）。NMDA受容体は脳内に広く分布し、特に大脳皮質、海馬に多く存在する。

神経伝達物質トランスポーターは、神経伝達物質を細胞内に取り込むことによりシナプス間隙における神経伝達物質濃度調節に大きな役割を果たしている。また、前シナプス末端に取り込むことによりその再利用に寄与していると考えられている。神経伝達物質トランスポーター機能の調節は、シナプス間隙中の神経伝達物質濃度を調節することにより神経機能の異常に起因する各種病態の治療に有用であると考えられる。

グリシントランスポーター（GLYT）は、1992年に最初のクローニングがなされ（Guastella, J. et al., Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter, Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 7189-93, 1992）、これまでにGLYT1とGLYT2の二種が同定されている（Liu, Q.R., et al., Cloning and expression of a spinal c

ord- and brain-specific glycine transporter with novel structural features, *J. Biol. Chem.*, 268, 22802-8, 1993)。また、GLYT1にはいくつかのスプライシングバリエーションが報告されている (Kim, K.M., et al., Cloning of the human glycine transporter type 1: molecular and pharmacological characterization of novel isoform variants and chromosomal localization of the gene in the human and mouse genomes, *Mol. Pharmacol.*, 45, 608-17, 1994)。

GLYT1は脊髄、脳幹、小脳、間脳及び網膜に高密度で発現すると共に嗅球及び大脳半球に低密度で発現しており、NMDA受容体機能を調節していると考えられる (Smith, K.E., et al., Cloning and expression of a glycine transporter reveal colocalization with NMDA receptors, *Neuron*, 8, 927-35, 1992, Guastella, J. et al., Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89, 7189-93, 1992, 及びBergeron, R. et al., Modulation of N-methyl-D-aspartate receptor function by glycine transport, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 15730-15734, 1998)。Javittらはグリシントランスポーター阻害剤であるグリシルドデシルアミド (GDA) がNMDA受容体阻害薬であるphencyclidine (PCP) により誘発されたマウス運動亢進を抑制したと報告している (Javitt, D.C., et al. Reversal of phencyclidine-induced hyperactivity by glycine and the glycine uptake inhibitor glycinedodecylamine, *Neuropsychopharmacology*, 17, 202-4, 1997)。

一方、GLYT2はその発現が脊髄、脳幹及び小脳に限局されている (Goebel, D.J., Quantitative gene expression of two types of glycine transporter in the rat central nervous system, *Mol. Brain Res.*, 40, 139-42, 1996, Zafra, F., et al., Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells, *J. Neurosci.*, 15, 3952-69, 1995) ことから、GLYT2はストリキニーネ感受性グリシン受容体の機能調節に関与していると考えられる。GLYT2の阻害は、ストリキニーネ感受性グリシン受容体機能増強作用を介し、脊髄における痛覚伝達の減弱を引き起こすと考えられる (Yaksh, T.L., Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists, *Pain*, 37, 111-123, 1989)。

さらに、脊髄ストリキニーネ感受性グリシン受容体機能の増強はスパズム（攣縮）、ミオクローヌス、てんかんなどの筋収縮異常の治療に有用と考えられる（Truong, D.D. et al., Glycine involvement in DDT-induced myoclonus. *Movement Disorders*, 3, 77-87, 1988, 及びBecker, C.M., et al. Disorders of the inhibitory glycine receptor: the spastic mouse, *FASEB J.* 4, 2767-2774, 1990）。スパズムはてんかん、脳血管障害、頭部外傷、多発性硬化症、脊髄損傷、ジストニーなどの神経障害及び損傷と関連している。

NMDA受容体は種々の病態との関連が知られている。NMDA受容体の機能低下と精神分裂病の関連が示唆されており（Javitt, D.C. and Zukin, S.R. Recent advances in the p-hencyclidine model of schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 148, 1301-8, 1991）、精神分裂病患者においてグリシンの大量投与による陰性症状の改善が報告されている（Heresco-Levy U. et al., Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia, *Br J Psychiatry*, 169, 610-7, 1996）。

また記憶・学習の神経細胞レベルのモデルと考えられる長期増強（Long-term potentiation, LTP）の形成にNMDA受容体の活性化が関与している（Collingridge, G.L. and Bliss, T.V., NMDA receptors-their role in long-term potentiation. *Trends. Neurosci.*, 10, 28-33, 1987）ことや、NMDA受容体アンタゴニスト投与により動物において健忘作用が認められる（Morris, R.G., Andersen, E., Lynch, G.S. and Braudy, M., Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5, *Nature*, 319, 774-6, 1986, 及び Benveniste, M.J., and Theodore, C.S., Anesthetic effect of the novel anticonvulsant MK-801, *Pharmacol Biochem Behav.*, 30, 205-207, 1988）ことから、NMDA受容体は記憶、学習において非常に重要な役割を果たしていると考えられる。

また、ヒトにおいてもアルツハイマー型痴呆患者においてNMDA受容体の機能低下が報告されている（Ninomiya, H. et al., [3 H]N-[1-(2-thienyl)cyclo-hexyl]-3,4-piperidine([3 H]TCP) binding in human frontal cortex: decreases in Alzheimer-type dementia., *J. Neurochem.*, 54, 526-32, 1990, 及びTohgi, H., et al., A selective reduction of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer type dementia compared

with vascular dementia of the Binswanger type., *Neurosci. lett.*, 141, 5-8, 1992)。

一方、動物モデルにおけるグリシン部位アゴニストの抗健忘作用についていくつかの報告がなされている (Matsuoka, N. and Aigner, T.G., D-Cycloserine, a partial agonist at the glycine site coupled to N-Methyl-D-aspartate receptors, improves visual recognition memory in rhesus monkeys, *J. Exp. Pharmacol. Ther.*, 278, 891-7, 1996, Ohno, M. et al. Intrahippocampal administration of a glycine site antagonist impairs working memory performance of rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 253, 183-7, 1994, 及び Fishkin, R. J., et al., D-cycloserine attenuates scopolamine-induced learning and memory deficits in rats., *Behav. Neural. Biol.*, 59, 150-7, 1993) 。これらの知見から、グリシントランスポーターの活性を阻害し、それによりNMDA受容体の機能を活性化させる薬剤は、痴呆、精神分裂病及びその他の認知障害の治療剤として有用であると考えられる。

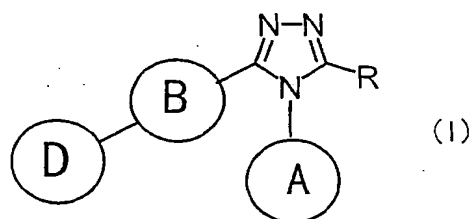
グリシントランスポーター阻害剤としては、グリシルドデシルアミド (GDA) 以外に、三級アミン化合物を開示するWO97/45115及びピペリジン誘導体を開示するWO97/45423 (TROPHIX PHARMACEUTICALS INC.)、アミノ酸誘導体を開示するWO99/34790及び三環縮合化合物を開示するWO99/41227 (ALLELIX NEUROSCIENCE INC.)、ピペリジン誘導体を開示するWO99/44596及びWO99/45011 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.)、アミノメチルカルボン酸誘導体を開示するWO00/07978 (AKZO NOBEL N.V.) が報告されている。。

また、1, 2, 4-トリアゾール化合物としてはDE4302051 (Dr. Karl Thomae G.m.b.H., 凝集抑制作用)、Iran. J. Chem. Chem. Eng. (1998), 17, 14 (A. Shafieeら、抗菌及び抗真菌作用)、DE3808283 (Boehringer Ingelheim K.-G., 血小板活性化因子拮抗作用)、WO97/32873 (Pfizer Research and Development Company N.V., NMDA受容体拮抗作用)、DD251345 (VEB Chemiekombinat Bitterfeld Ger. Dem. Rep., 殺菌作用)、Eur. J. Med. Chem. (1985), 20, 257 (F.Clemenceら、鎮痛、抗炎症作用)、Sci. Pharm. (1978), 46, 298 (A. A. B. Hazzaaら、抗痙攣作用) などが開示されている。しかしながら、これらの化合物がグリシントランスポーターの活性を阻害するという報告例はない。

発明の開示

以上のような背景のもとに、本発明の発明者らは、高いグリシントランスポーター阻害作用を有する化合物について鋭意研究を進めてきた結果、本発明のトリアゾール誘導体が高いグリシントランスポーター活性の阻害作用を示すことを見だし、本発明を完成するに至った。

本発明は、下記一般式（I）で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するグリシントランスポーター阻害作用を有する医薬組成物に関する。



（式中の記号は、以下の意味を示す。

A環：（1）置換されてもよい芳香族炭化水素環、

（2）置換されてもよく、ベンゼン環若しくはヘテロ環と縮合してもよい脂肪族炭化水素環、

（3）置換されてもよく環を構成するヘテロ原子として窒素原子1又は2個有していてもよく、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有し、ベンゼン環と縮合してもよい5員ヘテロ環、又は

（4）置換されてもよく環原子として窒素原子1個を有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい6員ヘテロ環

B環及びD環：同一又は異なって置換されてもよい芳香族炭化水素環、置換されてもよい脂肪族炭化水素環、又は置換されてもよいヘテロ環を示す。

R：H、ハロゲン、低級アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は $-[Alk1]_m-X-[Alk2]_n-Y-R^1$

R¹：H、OH、シアノ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環、置換

されてもよいシクロアルキル、又は低級アルコキシ

X : 結合、酸素原子、 $-S(O)_q-$ 、又は $-N(R^2)-$

Y : 結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-Z_1-Alk3-$ 、又は $-N(R^3)-Alk3-C(O)-$

但し、Yが結合のときは、 R^1 はOH及び低級アルコキシ以外の基を示す。

Alk1及びAlk2 : 同一又は異なって低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

m及びn : 同一又は異なって0又は1

但し、Xが結合のときは、 $m+n=1$ を示す。

Z_1 : $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 、又は $-C(O)-N(R^3)-$

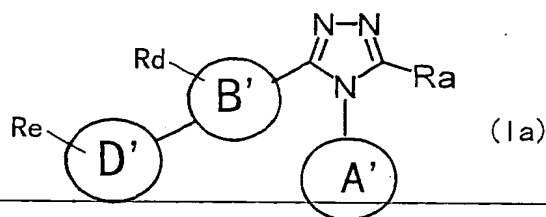
Alk3 : 低級アルキレン

R^2 及び R^3 : 同一又は異なってH、又は低級アルキル

q : 0、1又は2)

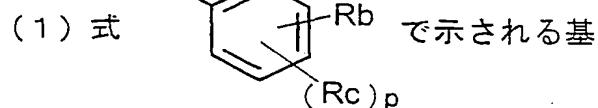
また、本発明は学習障害を改善するための一般式(1)で示される医薬組成物に関する。

本発明は更に、下記一般式(1a)で示される新規なトリアゾール誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A' 環 :



(2) R_f で示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよいナフタレン

(3) R^fで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく、ベンゼン環又はヘテロ環と縮合してもよい脂肪族炭化水素環

(4) R^fで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく環を構成するヘテロ原子として窒素原子1又は2個有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい5員ヘテロ環、又は、

(5) R^fで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく環原子として窒素原子1個を有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい6員ヘテロ環

B'環：ベンゼン、又は含窒素単環ヘテロ環

D'環：ベンゼン、又はヘテロ環

但し、A'、B'、及びD'は同時にベンゼン環を示さない。

R^a：ハロゲン低級アルキル、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は $-[\text{Alk1}]_m-\text{X}-[\text{Alk2}]_n-\text{Y}-\text{R}^1$

R¹：H、OH、シアノ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は低級アルコキシ

X：結合、酸素原子、 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^2)-$

Y：結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Z}_1-\text{Alk3}-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{Alk3}-\text{C}(\text{O})-$

但し、Yが結合のときは、R¹はOH及び低級アルコキシ以外の基を示す。

Alk1及びAlk2：同一又は異なって低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

m及びn：同一又は異なって0又は1

但し、Xが結合のときは、 $m+n=1$ を示す。

Z₁： $-\text{S}(\text{O})_q-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$

Alk3：低級アルキレン

R²及びR³：同一又は異なって、H、又は低級アルキル

R^b：ハロゲン原子、以下に示す置換基で置換されてもよい低級アルキル、低級アルキニ

ル、ハロゲン低級アルキル、ヘテロ環（環中の炭素原子を介して結合）、ヘテロ環—O—、シアノ、ニトロ、ハロゲン低級アルキル—O—、低級アルコキシ、—O—低級アルキレン—N(R³)—低級アルキレン—C(O)—O—R⁶、Z₂—R⁶、又はZ₃—R⁷

低級アルキルの置換基：OH、シアノ、低級アルコキシ、又は低級アルキルで置換されてもよいアミノ

Z₂：—S(O)_q—、—N(R³)—、—C(O)—、—C(O)—N(R³)—、—N(R³)—C(O)—、—C(O)—S(O)_q—、—N(R³)—S(O)_q—、又は—C(O)—O—

Z₃：—N(R³)—、又は—N(R³)—C(O)—

R⁶：H、低級アルキル、又はアリール

R⁷：OH、又は低級アルコキシ

p：0又は1

q：0、1又は2

R_c：低級アルキル、又はハロゲン原子

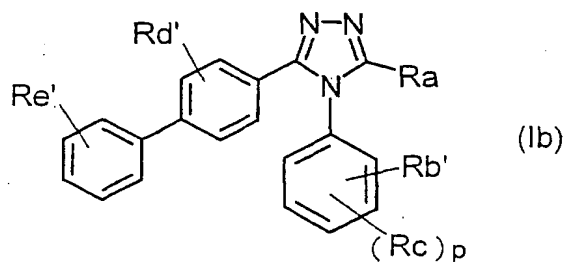
R_d及びR_e：同一又は異なって、H、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、OH、ハロゲン低級アルキル、フェニル、ハロゲン低級アルキル—O—、又は—N(R⁸)—C(O)—R⁹

R⁸及びR⁹：同一又は異なって、H、又は低級アルキル

R_f：R_bで示される基、オキソ基、又はアリール

但し、A'環が低級アルコキシで置換されたベンゼンを示すとき、B'環がベンゼンのときはR_dはH以外の基を示す。）

また、本発明は、下記一般式 (I. b) で示される新規なトリアゾール誘導体又はその塩を提供する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R_a 、 R_c 、及び p は前記の式 (1a) の化合物についての定義と同様の基を意味する。

$R_{b'}$: ハロゲン原子、以下に示す置換基で置換されてもよい低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ヘテロ環 (環中の炭素原子を介して結合)、ヘテロ環-O-、シアノ、ニトロ、ハロゲノ低級アルキル-O-、低級アルコキシ、-O-低級アルキレン-N (R^3)-低級アルキレン-C(O)-O- R^6 、-N (R^3)- R^7 、 Z_2' - R^6 、又は Z_3 - R^7

低級アルキルの置換基 : OH、シアノ、低級アルコキシ、低級アルキルで置換されてもよいアミノ

Z_2' : -S(O) q -, -C(O)-, -C(O)-N(R^3)-, -N(R^3)-C(O)-, -C(O)-S(O) q -, -N(R^3)-S(O) q -, 又は -C(O)-O-

R^3 、 Z_3 、 R^6 、 R^7 、及び q は前記の式 (1a) の化合物についての定義と同様の基を意味する。

$R_{d'}$: H、低級アルコキシ、OH、又は低級アルキル

$R_{e'}$: H、ハロゲン原子、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル-O-、又は N(R^8)-C(O)- R^9

R^8 及び R^9 は前記の式 (1a) の化合物についての定義と同様の基を意味する。。

但し、① R_a が低級アルキルで、 $p=0$ のとき、 $R_{b'}$ が低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲン原子のときは、 $R_{d'}$ 又は $R_{e'}$ の少なくとも一方は H 以外の基を示し、 $R_{e'}$ が H のときは $R_{d'}$ は低級アルキル以外の基を示す。

② R_a が α -スチリル、 $R_{d'}$ 及び $R_{e'}$ が H、且つ $p=0$ のときは、 $R_{b'}$ は低級アルキル、低級アルコキシ以外の基を示す。

③ R_a が 2-フリル、 $R_{d'}$ 及び $R_{e'}$ が H、且つ $p=0$ のときは、 $R_{b'}$ は低級アルキル以外の基を示す。)

好ましくは、一般式 (1a) で示されるトリアゾール誘導体において、 B' 環が含窒素単環ヘテロ環、 D' 環がベンゼン環であり、 R_f がハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、シアノ、カルバモイル又はオキソ基であるトリアゾール誘導体又は

その塩；

更に好ましくは、B' 環がピリジン環、D' 環がベンゼン環、且つA' 環が2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール、又は低級アルキル、ハロゲン原子、及びシアノから選択される1又は2の置換基で置換されたベンゼンである一般式(1a)で示されるトリアゾール誘導体又はその塩；

最も好ましくは、5-[4-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-イソプロピル-1, 2, 4-4H-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジン；

4-[3-イソプロピル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール；

3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズニトリル；

3-[3-エチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズニトリル；

2-{3-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンズニトリル；又は、

4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミン又はその塩に関する。

更に、一般式(1a)又は一般式(1b)で示されるトリアゾール誘導体を有効成分とする医薬組成物に関する

本発明に係るトリアゾール誘導体について更に説明する。

置換基について特に断りのない「置換されてもよい」の置換基としては、具体的には以下のようなものが挙げられる。

Rb'、Rf、Rd、Reで示される基、又は窒素原子を介して結合するヘテロ環基等

。なお、本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、直鎖又は分岐状の飽和炭化水素の1価基を意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル等が挙げられる。

「低級アルキニル」は、炭素数2～6の三重結合を1以上を有する直鎖又は分岐状の不飽和炭化水素の1価基を意味し、具体的には、エチニル、1-プロピニル等を挙げることができる。

「低級アルキレン」は、上記飽和炭化水素の両端が遊離原子の2価基を意味する。

「低級アルケニレン」は、炭素数2～6の二重結合を1以上を有する直鎖又は分岐状の不飽和炭化水素の両端が遊離原子の2価基を意味し、ビニレン、プロペニレン等が挙げられる。

「低級アルキニレン」は、炭素数2～6の三重結合を1以上を有する直鎖又は分岐状の不飽和炭化水素の両端が遊離原子の2価基を意味する。

「低級アルコキシ」としては、具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、又はイソヘキシルオキシ等が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素が挙げられる。

「ハロゲン低級アルキル」とは、前記低級アルキルが1以上のハロゲン原子で置換されたものを意味し、好ましくはトリフルオロメチル、又はトリフルオロエチルである。

「芳香族炭化水素環」としては、ベンゼン、又はナフタレンが挙げられ、芳香族炭化水素環の1価基を「アリール」と表記する。

「脂肪族炭化水素環」とは、3～8員の単環式飽和炭化水素環を意味し、その1価基を「シクロアルキル」と表記する。好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

「ベンゼン環と縮合してもよい脂肪族炭化水素環」とは、脂肪族炭化水素環にベンゼン環が縮合したものを意味し、脂肪族炭化水素環上の炭素原子を介し他の基と結合する。好ましくは、インダン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンである。

「ヘテロ環と縮合してもよい脂肪族炭化水素環」とは、上記脂肪族炭化水素環に下記ヘテロ環が縮合したものを意味し、脂肪族炭化水素環上の炭素原子を介し他の基と結合す

る。好ましくは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンである。

「ヘテロ環」とは、芳香族ヘテロ環、飽和ヘテロ環及び不飽和ヘテロ環を意味する。

「芳香族ヘテロ環」としては、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含む5又は6員単環又は縮合芳香族ヘテロ環を意味し、環中の炭素原子又は窒素原子を介して他の基と結合する。好ましくはフラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、チアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン環などが含まれる。

但し、R^b又はR^{b'}で示されるヘテロ環は、環中の炭素原子を介してベンゼン環に結合するものを意味する。

「飽和ヘテロ環」としては、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含む5又は6員飽和ヘテロ環を意味し、環中の炭素原子又は窒素原子を介して他の基と結合する。好ましくはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン環などが含まれる。

「不飽和ヘテロ環」とは、ヘテロ環中に二重結合を含む、芳香族ヘテロ環以外の5又は6員不飽和ヘテロ環を意味する。

「含窒素単環ヘテロ環」は、上記に示す「ヘテロ環」のうち、環の構成元素として1以上の窒素原子を必ず含有し、その他のヘテロ原子として酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含んでいてもよい飽和又は芳香族5又は6員単環ヘテロ環を意味し、環中の炭素原子又は窒素原子を介して他の基と結合する。好ましくは、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、フラザン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、~~ピリダジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン~~等が挙げられる。更に好ましくは環の構成元素としてのヘテロ原子は窒素原子のみであり、1乃至3の窒素原子を含有する5又は6員単環ヘテロ環である。

A環の(4)で示される「環を構成するヘテロ原子として窒素原子1又は2個有していてもよく、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい5員ヘテロ環」とは、上記のヘテロ環のうち、環構成原子として2個以内の窒素原子を有してもよく、それ以外に酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよい5員ヘテロ環及び、ベンゼン環と縮合した該5員ヘテロ環を意味す

る。

該5員ヘテロ環としては、チアゾール、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、ピラゾリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、インドール、イソインドール、インダゾールが挙げられる。

A環の(4)で示される「環原子として窒素原子1個を有していてもよくそれ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい6員ヘテロ環」とは、上記のヘテロ環のうち、環構成原子として1個以内の窒素原子を有していてもよく、それ以外に酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよい6員ヘテロ環及び、ベンゼン環と縮合した該6員ヘテロ環を意味する。

該6員ヘテロ環としては、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、キノリン、イソキノリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。

本発明の医薬組成物の有効成分として使用される化合物は、無機酸又は有機酸と塩を形成することができる場合があり、それらの塩もグリシントランスポーター活性の阻害作用を有する。好適な塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。又、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラート又はベンジルハライド等との反応で4級アンモニウム塩を形成することもできるが、4級アンモニウム塩としては、ヨウ化メチル又はベンジルクロリド等との塩が好ましい。

本発明の医薬組成物の有効成分として使用される化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体、二重結合やシクロヘキサン環に基づく幾何異性体及びある単結合のまわりの回転が阻害されることにより生ずるアトロプ異性体（有機立体化学 p92-96 1993（株）

化学同人 京都))が存在する場合があります、2つ以上の不斉炭素原子を有するときは、更に、ジアステレオ異性体が存在する。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。又、本発明化合物には、水和物、各種溶媒和物、また互変異性体等が含まれる。さらに、本発明の医薬の有効成分として使用される化合物には結晶多形を有する化合物もあり、本発明の医薬の有効成分として使用される化合物にはそれらの結晶形がすべて包含される。

更に本発明化合物には、薬理学的にも許容されるプロドラッグも含まれる。本発明化合物の薬理学的にも許容されるプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5;2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻、分子設計163頁から198頁に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明の1級アミン、又は2級アミン、OH、COOH等に変換できる基であり、例としてはOH基のプロドラッグとしては、例えば—OCO—置換されてもよい低級アルキレン—COOR^x (R^xはH又は低級アルキルを示す。以下同様。)、—OCO—置換されてもよい低級アルケニレン—COOR^x、—OCO—置換されてもよいアリール、—OCO—低級アルキレン—O—低級アルキレン—COOR^x、—OCO—COR^x、—OCO—置換されてもよい低級アルキル、—OSO₂—置換されてもよい低級アルキレン—COOR^x、—O—フタジル、5—メチル—1, 3—ジオキソレン—2—オン—4—イル—メチルオキシ等が挙げられる。

なお、本発明の用途発明に含まれる公知化合物の内好ましいもの物の例として以下の化合物が挙げられる。例えば、特開2000-63363号公報の開示された化合物の内以下のものが挙げられる。

2—[3—(ビフェニル—4—イル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル]フェノール、

3—(ビフェニル—4—イル)—4—(2—エトキシフェニル)—5—メチル—4H—1, 2, 4—トリアゾール、

3—(ビフェニル—4—イル)—5—メチル—4—(2—プロポキシフェニル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール、

3—(ビフェニル—4—イル)—5—エチル—4—(2—メトキシフェニル)—4H—

1, 2, 4-トリアゾール、

4-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-5-(2'-メチルビフェニル-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール、及び

3-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-ヨードフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾールである。

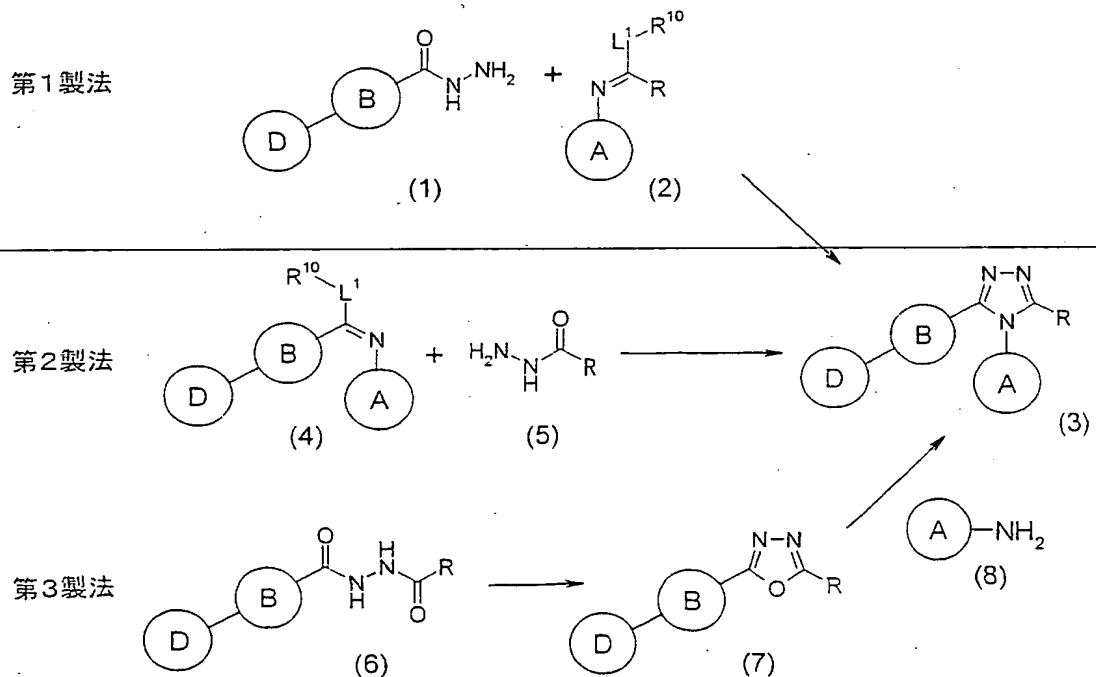
上記以外に、例えばラボテスト社（ドイツ国フライベルグ市）により市販されている3-(ビフェニル-4-イル)-5-(フラン-2-イル)-4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール（LTPBP42, CD-ROMカタログ1996年版）や3-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール（LTPBP20, CD-ROMカタログ1996年版）

等が挙げられる。

（製造法） 以下本発明に係る化合物の製造法について説明する。

目的とする3, 4, 5-三置換-1, 2, 4-トリアゾール誘導体は、例えば下記の方法によって合成できるが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

第1～第3製法



(式中、 L^1 は酸素原子または硫黄原子を、 R^{10} は低級アルキル基などを示す。その他の記号は前記と同じ意味を示す。以下同様。)

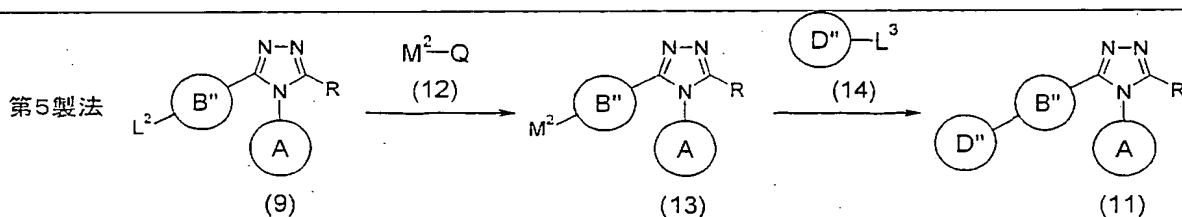
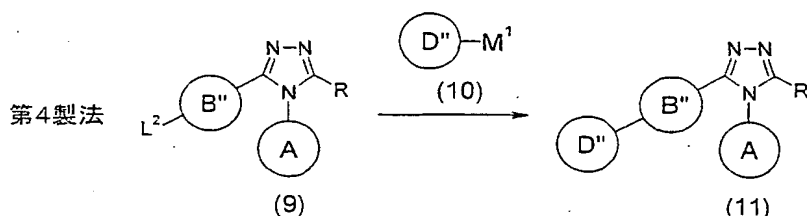
下記第1、第2および第3製法では、例えば公開公報(特開2000-63363号)に記載の方法とほぼ同様にして、目的とする3, 4, 5-三置換-1, 2, 4-トリアゾール誘導体を製造することができる。

第1製法によれば、市販または特開2000-63363に記載の方法とほぼ同様にして得られる酸ヒドラジド(1)と化合物(2)を求核置換反応及び脱水環化反応させることにより本発明化合物を製造することができる。

第2製法によれば、特開2000-63363に記載の方法とほぼ同様にして得られる化合物(4)と酸ヒドラジド(5)を求核置換反応及び脱水環化反応させることにより本発明化合物を製造することができる。

第3製法によれば、ジアシルヒドラジン(6)を脱水環化反応させることにより得られる1, 3, 4-オキサジアゾール(7)と適当なアミン誘導体(8)を反応させるとにより本発明化合物を製造することができる。

第4、第5製法



(式中、 L^2 及び L^3 はハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどのアルキル及びアリールスルホニルオキシ、低級アルコキシ基で置換されたホスホリルオキシを、 M^1 及び M^2 はマグネシウム、亜鉛、ホウ素、スズなどの金属を、 M^2-Q は、例えば辻二郎の著書(遷移金属が拓く有機合成、P25-P37(1997))に示される有機金属

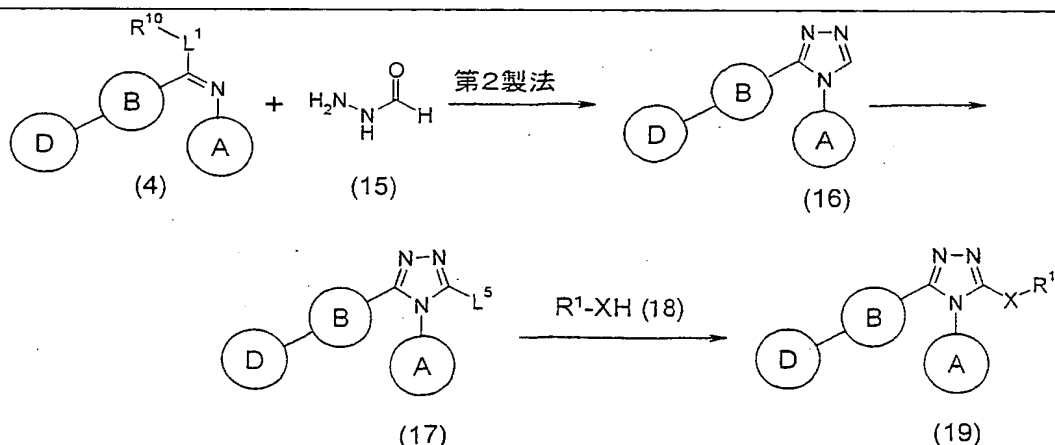
化合物、金属ハロゲン化物などを、また、B' 'は芳香族炭化水素環又は芳香族ヘテロ環を、D' 'は芳香族炭化水素環又は芳香族ヘテロ環を示す。)

B、D環が芳香族環である1, 2, 4-トリアゾール誘導体(11)は上記第1、第2および第3製法以外に、下記第4及び第5製法を用いて合成することもできる。

第4製法はアリールまたはヘテロアリール環B' 上の置換基L²としてハロゲンまたはアルキルスルホニルオキシ基を有する3, 4, 5-三置換-1, 2, 4-トリアゾール誘導体(9)と適当なアリールメタルまたはヘテロアリールメタル化合物(10)とのクロスカップリング反応を利用する製法である。また第5製法は、1, 2, 4-トリアゾール誘導体(9)より調製されるアリールメタルまたはヘテロアリールメタル化合物(13)と適当なハロゲンまたはアルキルスルホニル基を有するアリールまたはヘテロアリール化合物(14)とのクロスカップリング反応を利用する製法である。

下記第4及び第5製法におけるクロスカップリング反応は、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの適当な溶媒中、パラジウム化合物又はニッケル化合物(例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム)存在下、また必要ならば塩基存在下あるいは非存在下、マグネシウム、亜鉛、ホウ素、スズなどを含むアリールメタルまたはヘテロアリールメタル化合物(10または13)と適当なハロゲンまたはアルキルスルホニルオキシ基を有するアリールまたはヘテロアリール化合物(9または14)を原料として冷却乃至加熱下にて行うことができる。

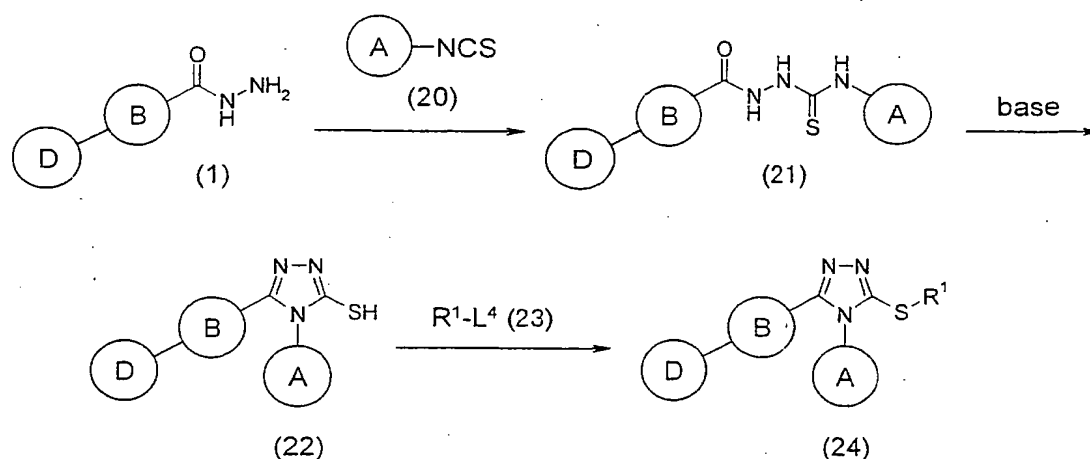
第6製法



(式中、 L^5 はハロゲンなどの脱離基を、 X は NR^2 または酸素原子を示す。)

5位に窒素原子または酸素原子を介して結合する置換基を有する1, 2, 4-トリアゾール誘導体(19)は、前記第2製法に基づいて合成できる1, 2, 4-トリアゾール誘導体(16)を、例えばWalserらの方法(Journal of Heterocyclic Chemistry, 12, 717(1975))に準じて化合物(17)へと変換した後、アミンまたはアルコール誘導体(18)を無溶媒あるいは適当な溶媒(例えばキシレンなど)中、適当な塩基存在下あるいは非存在下、50から200°Cで2~72時間反応させても合成できる。

第7製法



(式中、baseは水酸化ナトリウムなどの塩基を、 L^4 はハロゲンなどの脱離基を示す。)

5位に硫黄原子を介して結合する置換基を有する1, 2, 4-トリアゾール誘導体(24)は、市販または特開2000-63363に記載の方法とほぼ同様にして得られる酸ヒドラジド(1)を原料として、例えばMaxwellらの方法(Journal of Medicinal Chemistry, 27, 1565 (1984))に準じて製造することができる。

なお、本発明化合物には前記のごとく、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する場合がある。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法。)により立体化学的に

純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。

薬理試験

以下に本発明化合物の有する薬理作用について実験例により説明する。

本発明化合物のグリシントランスポーター活性の阻害作用は以下の試験法により確認した。

1. グリシントランスポーター阻害作用

(細胞培養)

グリシントランスポーターのサブタイプGLYT1を発現しているC6グリオーマ細胞(Gomez-J., Zafra-F., Olivares-L., Gimenez-C., Aragon-C., Regulation by phorbol esters of the glycine transporter (GLYT1) in glioblastoma cells., Biochim-Biophys-Acta., 1233, 41-46, 1995 を参照)を使用した。

C6グリオーマ細胞 (American Type Culture Collection) は10%胎児牛血清、100 unit/s/ml penicillin G、0.1 mg/ml streptomycin sulfateを含むDMEMを用い5% CO₂、37°Cの条件でCO₂インキュベーター内で培養した。

(³H)グリシン取り込み)

[³H]グリシン取り込みは、Gomezらの方法に従って行った。

C6グリオーマ細胞を2×10⁴ 細胞/ウェルの濃度で96ウェルプレート (Culturplate, Packard社) に播種し、2日間培養後、[³H]グリシン取り込み実験を行った。細胞をバッファー (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM Glucose, 5 mM L-alanine, 10 mM Hepes-Na, pH 7.4) で1回洗い、その後再度バッファーを加え10分間、37°Cでインキュベートした。

インキュベート後、バッファーを[³H]グリシン (約 0.2 μM, 41 Ci/mmol, New England Nuclear) 及び評価化合物を加えた反応バッファーに交換し、更に20分間、37°Cでインキュベートした。20分間の反応後、氷冷したPBS (phosphate buffered saline) で洗浄した。細胞を0.1 N NaOH溶液で溶解し、取り込まれた放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターにより測定した。特異的取り込みは全取り込み量のうち3 mM Sarcosineによって置

換された部分とした。試験化合物の評価は、特異的取り込みに及ぼす取り込み阻害率を求めて行った。

その結果、本発明化合物は、 $[^3\text{H}]$ グリシン取り込みに対する阻害作用が確認された。

試験化合物	GLYT阻害活性 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
化合物 1	1.0
化合物 2	4.6
化合物 3	0.35
製造例 1	0.36
実施例 1	0.14
実施例 2	0.10
実施例 5	0.41
実施例 6	0.26
実施例 8	0.25
実施例 9	0.33
実施例 10	0.20
実施例 112	1.0
実施例 157	1.5
実施例 202	1.6
実施例 236	0.94
実施例 256	0.086
実施例 279	4.6

化合物 1 : 3-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (特開 2000-63363 号 実施例 33)

化合物 2 : 3-(ビフェニル-4-イル)-5-(フラン-2-イル)-4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (ラボテスト社 (ドイツ国フライベルグ市) LTPBP42, CD-ROM カタログ 1996 年版)

化合物 3 : 3-(ビフェニル-4-イル)-5-エチル-4-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール (特開 2000-63363 号 実施例 23)

2. (+)-HA966 誘発マウス運動亢進実験方法

既報 (J Neural Transm, 97: 175-185, 1994) を改変した方法により実験を行った。

動物 : ICR 系雄性マウス (日本 SLC、5-7 週令)

薬剤：reserpine(7ホ⁷ 0⁷ 注1mg/ml、第一製薬)、(+)-HA966(Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 87, 347-351, 1990)、 α -methyl-para-tyrosine methyl ester(Sigma, Inc)

実験装置：Supermex（室町機械）

実験方法

- (1) 薬剤処置群は以下のように設定した（1群あたり16例で検討を行った）。

ACSF+Vehicle群

{(+)-HA966 80 μ g/mouse icv+Vehicle}群

{(+)-HA966 80 μ g/mouse icv+評価化合物}群

- (2) (+)-HA966投与19時間前にreserpine(10 mg/kg)を腹腔内投与した。
- (3) (+)-HA966投与0.5時間前に α -methyl-para-tyrosine methyl ester(250 mg/kg)を腹腔内投与した。
- (4) (+)-HA966投与20分前に評価化合物を経口投与した。
- (5) (+)-HA966を側脳室内に両側性に投与し（2段針を用いてフリーハンドで行った）、その直後に運動量測定装置の測定用ケージへ動物を1匹ずつ設置した。
- (6) その直後から1時間の運動量を運動量測定装置を用いて測定した。
- (7) データとして1時間の運動量の積算値を採用した。効果の判定は(+)-HA966による運動亢進 { ((+)-HA966+Vehicle) 投与群と (ACSF+Vehicle) 投与群の差 } を100%とし、薬剤投与群の運動量 { ((+)-HA966+評価化合物) 投与群と (ACSF+Vehicle) 投与群の差 } を標準化した（算出は以下の式に基づいて行った）。標準化した運動量が50%未満の値を示した場合を薬剤の効果ありと判定した。

運動量標準化に用いた式

$$\left\{ ((+)\text{HA966} + \text{評価化合物}) \text{ 投与群の運動量} - (\text{ACSF} + \text{Vehicle}) \text{ 投与群の運動量} \right\} \div \left\{ ((+)\text{HA966} + \text{Vehicle}) \text{ 投与群の運動量} - (\text{ACSF} + \text{Vehicle}) \text{ 投与群の運動量} \right\} \times 100 (\%)$$

製造例1で示される化合物を10 mg/kg経口投与した場合の上式で求めた標準化した運動量は43%であった。

3. (+)-HA966誘発学習障害（マウス受動回避反応試験）

動物； ddY系雄性マウス(SLC、訓練時7-9週齢)を用いた。1群16-32匹とした。

<実験手順>

薬剤調製

(1) 評価化合物は経口投与では0.5%メチルセルロース水溶液、腹腔内投与では生理食塩水中に0.5%となるようメチルセルロースを溶解した溶液（以下、0.5%メチルセルロース溶液）に懸濁した。投与容量は体重1kg当たり10mlとした。評価化合物の偽薬(Vehicle)として経口投与では体重1kg当たり10mlの0.5%メチルセルロース水溶液、腹腔内投与では体重1kg当たり10mlの0.5%メチルセルロース溶液(以下、Vehicle)を投与した。

(2) (+)-HA966は人工脳脊髄液(ACSF)中に溶解した。投与容量はマウス1匹当たり4 μ lとした。(+)HA966の偽薬としてマウス1匹当たり4 μ lのACSFを投与した。

脳室内カニューレ装着

訓練開始7-14日前に動物に麻酔下にて脳室内投与用のカニューレを装着した。

訓練

- (1) 学習実験1日目にマウスを実験室に1時間以上放置した。
- (2) 評価化合物または偽薬を経口もしくは腹腔内投与した。
- (3) その20分後に(+)HA966 60 μ gをマウスに脳室内投与用のカニューレを通じて脳室内投与した。
- (4) (+)-HA966投与15分後にマウスを受動回避反応試験実験装置の明室に入れ、30秒間放置した。その後、ギロチンドアをはずした。マウスが暗室に入り、電気ショック(intensity 60V、delay 1sec、duration 2sec)を受けて明室に戻ってきたらギロチンドアをしめ、明室に30秒間放置した。
- (5) マウスを取り出し、ホームケージに戻した。
- (6) 訓練終了後、60分間以上実験室に放置し、その後飼育室に戻した。

試験（訓練の24時間後）

- (1) 実験室に1時間以上動物を放置した。
- (2) マウスを明室に入れ、30秒間放置した後、ギロチンドアをはずした。
- (3) ギロチンドアを外してからマウスが暗室のセンサーを横切るまでの時間(step-through latency)を記録した。最長測定時間は300秒とした。

- (4) step-through latencyを学習形成の指標として採用した。(+)HA966による学習障害は(ACSF+Vehicle)投与群と((+)HA966+Vehicle)投与群との2群間でWilcoxon rank sum testにより比較に基づき判定した。評価化合物の学習障害改善作用は((+)HA966+Vehicle)投与群と((+)HA966+評価化合物)投与群との多群間で両側Steel検定による比較に基づき判定した。 $p < 0.05$ で有意な差があると判定した。

製造例1で示される化合物を腹腔内投与した場合の最小有効用量は3mg/kgであった。

4. 電撃痙攣ショック(ECS)誘発学習障害(マウス受動回避反応試験)

既報(Eur J Pharmacology, 321; 273-278, 1997)を参考に以下のように評価を行った。

動物; ddY系雄性マウス(SLC、訓練時5週齢)を用いた。1群16匹とした。

<実験手順>

薬剤調製

評価化合物は経口投与では0.5%メチルセルロース水溶液、腹腔内投与では0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した。投与容量は体重1kg当たり10mlとした。評価化合物の偽薬として経口投与では体重1kg当たり10mlの0.5%メチルセルロース水溶液、腹腔内投与では体重1kg当たり10mlの0.5%メチルセルロース溶液(以下、Vehicle)を投与した。

訓練

- (1) 実験1日目にマウスを実験室に1時間以上放置した。
- (2) マウスを受動回避反応試験実験装置の明室に入れ、30秒間放置した。その後、ギロチンドアをはずした。マウスが暗室に入ると電気ショック(intensity 60V, delay 1sec, duration 20sec)を受けて明室に戻ってきたらギロチンドアをしめ、明室に30秒間放置した。
- (3) マウスを取り出し、素早く(1分以内)両耳に電極をつけ、ECS(電撃痙攣ショック)を与えた。
- (4) 評価化合物を経口もしくは腹腔内投与した。
- (5) ホームケージに戻した。
- (6) 訓練終了後、60分間以上実験室に放置し、その後飼育室に戻した。

試験（訓練の24時間後）

- (1) 実験室に1時間以上動物を放置した。
- (2) マウスを明室に入れ、30秒間放置した後、ギロチンドアをはずした。
- (3) ギロチンドアを外してからマウスが暗室のセンサーを横切るまでの時間（step-through latency）を記録した。最長測定時間は600秒とした。
- (4) step-through latencyを学習形成の指標として採用した。ECSによる学習障害は（ECS未負荷+Vehicle投与）群と（ECS負荷+Vehicle投与）群との2群間でWilcoxon rank sum testによる比較に基づいて判定した。評価化合物の学習障害改善作用は（ECS負荷+Vehicle投与）群と（ECS負荷+評価化合物投与）群との多群間で両側Steel検定による比較に基づいて判定した。 $p < 0.05$ で有意な差があると判定した。製造例1で示される化合物を腹腔内投与した場合の最小有効用量は10mg/kgであった。

5. 水迷路課題における老齢ラット学習障害に対する評価化合物の作用

[実験方法]

実験プロトコールはBaxter M.らの方法(Neurobiol. Aging 15, 207-213, 1994)を参考に設定した。

実験には24 ± 1ヶ月齢(老齢)のF344雄性ラット（日本チャールス・リバー）を用いた。直径130cm、高さ40cmの円形プールに水(25°C)を深さ25cmになるように入れ、直径10cm、高さ24cmのプラスチック製プラットホームを水面下約1cmになるように設置した。試験期間中はプールの水を黒いインクを用いて不透明にした。

ハンドリング：訓練開始前に全てのラットに3分間のハンドリングを2回施した。

Shaping：ハンドリング終了後に実施した。幅15cm、高さ(水面より)35cm、長さ100cmのalleyを前述のプール中に設置する。alleyの一端にプラットホームを設置した。プラットホームを水面下約1cmになるように前述の黒い不透明の水をいれた。alley内のプラットホーム上、前足がプラットホームに引っかかる程度の位置、プラットホームより25cm離れた位置にそれぞれ一回ラットを設置する。ラットがプラットホームに登ったら、約10秒間停留させた。

Straight swim : Shaping終了後に実施した。ラットをalleyの末端（プラットホームの反対側）におき、3回泳がせる。プラットホームに到達したら、プラットホーム上に約10秒間停留させた。

acquisition task : Straight swim後に実施した（ShapingおよびStraight swimで用いたalleyは取り除く）。プラットホームの位置は訓練期間は一定とした。ラットをプールの壁に面して水中に静かに置き、訓練を開始した。ラットが入水後プラットホームに到達するまでの潜時(latency)をビデオ自動追跡装置（カラービデオ・トラッキング・システムCompact VAS)によりコンピュータに記録した。一回のtrial時間を最大60秒とし、60秒以内にラットがプラットホームに到達できない場合は実験者がラットを誘導してプラットホームに登らせた。ラットをプラットホーム上に到達後約10秒間停留させた。trialの間隔は約2分間に設定した。各trialごとにスタート位置（7カ所）をランダムに変更した。訓練(trial)を最大5回/day、最長8日間実施した（獲得訓練では最大合計40 trialを実施した）。訓練初日は薬物投与しない状態でラットを泳がせ、その潜時に基づいて動物を均等に群分けした。その翌日から7日間訓練を実施する。各訓練でのlatencyを測定した。

transfer task : 最終訓練の約4時間後にプラットホーム非存在下の条件でラットをプールで泳がせた（50秒間）。ターゲット4分割元（プールの4分割した部分の内、プラットホームの存在した部分）の滞在時間を測定した。

薬物処置 : 評価化合物は0.5% メチルセルロース生理食塩水溶液に懸濁した。偽薬として体重1 kg当たり1ml/kgの0.5% メチルセルロース生理食塩水溶液（以下、Vehicle）を投与した。投与容量は体重1 kg当たり1ml/kgとした。評価化合物およびVehicleは各訓練の30分前に腹腔内に投与した。transfer taskの前には評価化合物およびVehicle投与しなかった。

acquisition taskのlatency及びtransfer taskのターゲット4分割元での滞在時間を指標とした採用した。評価化合物とVehicleとの差を2元配置分散分析、又はstudent t-testで比較した。p<0.05の場合、薬物の効果ありと判定した。

本発明化合物は水迷路課題における学習能力を指標にした老齢ラット学習障害に対して有効性を確認することができる。

また、本発明化合物は、例えば既報(Pharmacological Research, 36(6); 463-469、199

7)に示される、物品認識試験における学習能力を指標にした老齢ラット学習障害に対しても有効性を確認することができる。

一般式(1)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩または水和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び

生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【実施例】

以下、本発明の新規な化合物について、製造例及び実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明がこれらの化合物のみに限定されないことはいうまでもない。さらに、本発明で使用される原料が新規な場合は参考例として説明する。

（参考例 1）

N-（2-フルオロフェニル）-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステル
（1）2-フルオロアニリン（5.07 g）およびトリエチルアミン（9.54 ml）をテトラヒドロフラン（50 ml）に溶解し、氷冷下イソ酪酸クロリド（5.02 ml）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を加え、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、得られた残渣に水（200 ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。生じた固形物を濾別した後、水にて洗浄し、N-（2-フルオロフェニル）イソブチルアミドを淡黄色固形物として7.08 g（86%）得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.50 - 2.64 (1H, m), 6.99 - 7.15 (3H, m), 7.37 (1H, brs), 8.32 - 8.38 (1H, m).

（2）N-（2-フルオロフェニル）イソブチルアミド（7.08 g）をトルエン（90 ml）に溶解し、Lawesson試薬（8.15 g）を加え、1時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて精製し、N-（2-フルオロフェニル）チオイソブチルアミドを黄色油状物として7.74 g（定量的）得た。

このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.94 - 3.08 (1H, m), 7.11 - 7.25 (3H, m), 8.53 - 8.65 (2H, m).

(3) N-(2-フルオロフェニル)チオイソブチルアミド (7.71 g) をアセトニトリル (150 ml) に溶解し、炭酸カリウム (16.2 g) およびヨウ化メチル (7.30 ml) を加え、50°C にて30分間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣に水 (100 ml) および飽和食塩水 (200 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) にて精製し、表題化合物: N-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステルを淡黄色油状物として7.84 g (95%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, brs), 2.38 (3H, s), 2.81 - 2.96 (1H, m), 6.74 - 6.80 (1H, m), 6.95 - 7.09 (3H, m).

(製造例1)

3-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール

参考例1にて得られたN-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステル (7.84 g) とビフェニル-4-カルボン酸ヒドラジド (5.25 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解した後、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (941 mg) を加え、120°C にて59時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム~クロロホルム/メタノール=100/1~50/1~20/1) にて精製し、3-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾールを淡黄色固形物として5.98 g (68%) 得た。この一部を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を淡黄色結晶として得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 201-204°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.28 (3H, d, $J =$

6.8Hz), 2.72 - 2.82 (1H, m), 7.36 - 7.54 (7H, m), 7.66 - 7.71 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$, 7.8Hz, 7.8Hz).

(参考例2)

N-(2-ブロモフェニル)-6-フェニルニコチンイミド酸メチルエステル

(1) 6-フェニルニコチン酸 (10.1 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.54 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (10.7 g) および 2-ブロモアニリン (8.72 g) を加え、室温にて13時間、60°Cにて4時間、100°Cにて2時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下にて濃縮し、水およびクロロホルムを加えた。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテル混合溶媒にて洗浄し、N-(2-ブロモフェニル)-6-フェニルニコチンアミドを白色固形物として 11.3 g (63%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.23 - 7.31 (1H, m), 7.42 - 7.63 (5H, m), 7.75 (1H, dd, $J=1.0$, 7.8Hz), 8.13 - 8.23 (3H, m), 8.42 (1H, dd, $J=2.4$, 8.3Hz), 9.24 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$), 10.32 (1H, s).

(2) N-(2-ブロモフェニル)-6-フェニルニコチンアミド (11.3 g) をトルエン (200 ml) に溶解し、Lawesson試薬 (7.12 g) を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: トルエン~トルエン/アセトン=20/1) にて精製し、油状物を得た。ついで、得られた油状物をエタノール (70 ml) に溶解し、0.5 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (130 ml) およびヨウ化メチル (3.0 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて有機層を分取した後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて精製し、表題化合物: N-(2-ブロモフェニル)-6-フェニルニコチンイミド酸メチルエステルを黄色油状物として 8.46 g (69%) 得た。

。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.85 (3H, brs), 6.60 - 8.20 (11H, m), 8.52 (1H, brs).

(製造例2)

5-[4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジン

参考例2にて得られたN-(2-ブロモフェニル)-6-フェニルチオニコチンイミド酸メチルエステル(8.46g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、ギ酸ヒドラジド(2.65g)およびp-トルエンスルホン酸・一水和物(420mg)を加え、140°Cにて23時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製し、表題化合物を黄色固形物として8.34g(定量的)得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 377 (M^++H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.30 - 7.69 (5H, m), 7.79 - 7.91 (3H, m), 8.00 - 8.12 (3H, m), 8.66 (1H, brd, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.96 (1H, s).

(製造例3)

5-[5-ブロモ-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジン

製造例2にて得られた5-[4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジンを四塩化炭素(100ml)-酢酸(100ml)の混合溶媒に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(5.90g)を加え、3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: トルエン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、表題化合物を黄色固形物として6.96g(69%)得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 454 (M^++H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.62 (1H,

ddd, $J = 2.0, 7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, ddd, $J = 1.5, 7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J = 2.5, 8.3\text{Hz}$), 7.92 - 7.98 (2H, m), 8.05 (1H, dd, $J = 1.0, 8.3\text{Hz}$), 8.06 - 8.11 (2H, m), 8.67 (1H, dd, $J = 1.0, 2.5\text{Hz}$).

(参考例3)

N-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-6-フェニルチオニコチンイミド酸メチルエステル

参考例1と同様にして2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルアミンおよび6-フェニルニコチン酸クロリドより表題化合物を黄色油状物として得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 6.53 - 6.55 (1H, m), 7.20 - 7.96 (9H, m), 8.65 - 8.72 (1H, m).

(製造例4)

4-[3-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール

製造例2と同様にして、参考例3にて得られたN-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-6-フェニルチオニコチンイミド酸メチルエステル (2.96 g) より、表題化合物を黄色固形物として2.80 g (96%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 341 ($\text{M}^+ + \text{H}$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.45 - 7.53 (3H, m), 7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.91 - 8.05 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.81 (1H, m), 9.15 (1H, s).

(製造例5)

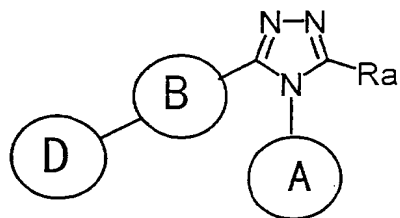
4-[3-ブromo-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール

製造例3と同様にして、製造例4にて得られた4-[3-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (1.80 g) より、表題化合物を黄色固形物として1.01 g (46%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 419 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.45 - 7.53 (3H, m), 7.85 - 7.91 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.03 - 8.08 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

同様にして以下の表(1)に示す化合物を合成した。

表中の略号は、PrEx: 製造例番号; Ph: フェニル、Me: メチル、Et: エチル、iPr: イソプロピル、cPr: シクロプロピル; cHex: シクロヘキシル; Ac: アセチル、Bz: ベンゾイル、Py: ピリジル; Qin: キノリル; Im: イミダゾリルをそれぞれ示す。なお、置換基に置換可能な位置が複数有る場合は、置換基の前に置換位置を記載する(ex. 6-Br)。また、ヘテロ環の結合位置はヘテロ環の前に結合位置を記載する(ex. 4-Py, 2-Qin)。



(1) - 1

Pr Ex.	Ra	A環	A環の置換基		B環	D環	DATA: MS m/z
6	Me	Ph	2-OMe	—	Ph	3-thiophen	$M^+ + H$: 348 (ESI)
7	Me	Ph	2-OMe	—	Ph	2-benzofuran	$M^+ + H$: 382 (ESI)
8	Me	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 330 (FAB)
9	Et	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 344 (FAB)
10	Me	Ph	2-NH ₂	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 327 (FAB)
11	Me	Ph	1H-Im-1-yl	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 378 (FAB)
12	Me(CH ₂) ₂ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 358 (FAB)
13	Me(CH ₂) ₃ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 372 (FAB)
14	Me(CH ₂) ₄ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 386 (FAB)
15	Me(CH ₂) ₅ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 400 (FAB)
16	Me ₂ CHCH ₂ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 372 (FAB)
17	Me	Ph	2-OMe	6-Me	Ph	Ph	$M^+ + H$: 356 (FAB)
18	Me	Ph	5-NO ₂	2-OMe	Ph	Ph	$M^+ + H$: 387 (FAB)
19	Me	Ph	5-CF ₃	2-OMe	Ph	Ph	$M^+ + H$: 410 (FAB)
20	Me	Ph	4-F	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 330 (FAB)
21	Et	Ph	2-F	6-F	Ph	Ph	$M^+ + H$: 362 (FAB)
22	Et	Ph	2-F	3-F	Ph	Ph	$M^+ + H$: 362 (FAB)
23	Et	Ph	2-Cl	6-Cl	Ph	Ph	$M^+ + H$: 394 (FAB)
24	Et	Ph	2-Cl	3-Cl	Ph	Ph	$M^+ + H$: 394 (FAB)
25	Et	Ph	2-Me	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 340 (FAB)
26	Me	Ph	2-NHMe	—	Ph	Ph	$M^+ + H$: 341 (FAB)

(1) - 2

Pr Ex.	Ra	A 環	A 環の置換基		B 環	B 環の置換基	D 環	D 環の置換基	DATA: MS m/z
27	Me	Ph	2-OMe	—	Ph	H	Ph	3,5-di-Cl	M ⁺ : 410 (ESI)
28	Me ₂ CH-	Ph	H	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 340 (FAB)
29	Me ₃ C-	Ph	2-F	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 372 (FAB)
30	Br-	Ph	2-F	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
31	Me	Ph	2-Et	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 340 (FAB)
32	Me	Ph	2-Me(CH ₂) ₂ -	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 354 (FAB)
33	Et	Ph	2-OH	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 342 (FAB)
34	Me	Ph	2-F	—	Ph	H	Ph	3,5-di-CF ₃	M ⁺ +H: 466 (FAB)
35	Me	Ph	3-F	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 330 (FAB)
36	Me	Ph	3-CF ₃	—	Ph	H	Ph	3,5-di-CF ₃	M ⁺ +H: 516 (FAB)
37	Et	Ph	3-CF ₃	2-F	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 412 (FAB)
38	Et	Ph	2-Me	3-CF ₃	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 408 (FAB)
39	Et	Ph	2-Me	3-Me	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 354 (FAB)
40	Et	Ph	2-Me	3-F	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 358 (FAB)
41	Et	Ph	2-Me	3-Cl	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
42	Et	Ph	2-Me	3-Br	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 418 (FAB)
43	Et	Ph	2-Me	3-NH ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
44	Et	Ph	2-Me	3-NMe ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
45	Et	Ph	2-Me	3-OH	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 356 (FAB)
46	Et	Ph	2-Me	3-OMe	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
47	Et	Ph	2-Me	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 365 (FAB)
48	Et	Ph	3-C≡CH	2-Me	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 364 (FAB)
49	Et	Ph	2-Me	3-NO ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
50	Et	Ph	2-Cl	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
51	Et	Ph	2-F	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
52	Et	Ph	2-OH	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 367 (FAB)
53	Et	Ph	2-F	—	Ph	2-Cl	Ph	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)
54	Et	Ph	2-F	—	Ph	3-Cl	Ph	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)

(参考例4)

N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステル

参考例1と同様にして2, 6-ジフルオロアニリンより表題化合物を無色油状物として得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z: 230 (M⁺+H).

(実施例1)

5-[4-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジン

6-フェニルニコチン酸 (6.42 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、カルバジン酸 tert-ブチル (5.11 g) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (9.27 g) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 30/1) にて精製し、N'-(6-フェニルピリジン-3-カルボニル) ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色油状物として 9.16 g (91%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 314 ($M^+ + H$). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (9H, s), 6.85 (1H, brs), 7.43 - 7.54 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.96 - 8.06 (2H, m), 8.17 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.55 (1H, brs), 9.08 (1H, brd, $J = 1.7$ Hz).

N'-(6-フェニルピリジン-3-カルボニル) ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (9.16 g) をエタノール (140 ml) に溶解し、氷冷下 4 mol/l 塩酸-酢酸エチル溶液 (420 ml) を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、得られた残渣に水 (70 ml)、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) を加えた。得られた固形物を濾別した後、水にて洗浄し、淡黄色固形物として 6-フェニルニコチン酸ヒドラジドを 5.27 g (85%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 4.58 (2H, brs), 7.46 - 7.55 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.26 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz), 9.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.03 (1H, brs).

製造例 1 と同様にして、参考例 4 にて得られた N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステル (2.32 g) と 6-フェニルニコチン酸ヒドラジド (750 mg) より表題化合物を白色結晶 (酢酸エチルから再結晶) として 467 mg (35%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 183-185°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (6H, d, $J = 8\text{Hz}$), 2.76 - 2.85 (1H, m), 7.44 - 7.56 (5H, m), 7.76 - 7.85 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.06 - 8.12 (2H, m), 8.64 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

(参考例 5)

N-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステル

参考例 1 と同様にして 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルアミンより表題化合物を黄色油状物として得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.91 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 0.6, 6.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J = 9.2, 6.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 0.7, 9.0\text{Hz}$).

(実施例 2)

4-[3-イソプロピル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール

製造例 1 と同様にして、参考例 5 にて得られた N-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-2-メチルチオプロピオンイミド酸メチルエステル (323 mg) と 6-フェニルニコチン酸ヒドラジド (500 mg) より表題化合物を白色結晶 (n-ヘキサン-トルエン混合溶媒から再結晶) として 126 mg (22%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 107-108°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.29 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.86 - 2.98 (1H, m), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.78 - 7.86 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.01 - 8.05 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

(実施例 3)

5-(3-ビフェニル-4-イル-5-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)イソキノリン

2-ビフェニル-4-イル-5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール (3.00 g)、5-アミノイソキノリン (3.00 g) および p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.65 g) の混合物を 150°C にて 3 時間攪拌した後、p-トルエンスルホン酸

・一水和物 (0.65 g) を加え、180°Cにてさらに6時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水およびクロロホルムを加えた後、炭酸カリウムを加えて塩基性とした。有機層を分離し、水層をクロロホルムにて抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製した後、酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を無色針状晶として1.45 g (32%) を得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 228-230°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.41 - 2.61 (2H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.30 - 7.48 (9H, m), 7.69 (1H, dd, J = 1.1, 7.3Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.7Hz), 8.21 (1H, brd, J = 8.0Hz), 8.59 (1H, brd, J = 5.9Hz), 9.43 (1H, brs).

(参考例6)

3-アミノ-2-メチルベンズアミド

2-メチル-3-ニトロベンズアミド (8.85 g) をエタノール (300 ml) - テトラヒドロフラン (200 ml) の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素 (800 mg) を加えた後、常圧水素雰囲気下室温にて6時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物を白色固形物として6.73 g (91%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.04 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd J = 1.0Hz, 7.5Hz), 6.64 (1H, dd, J = 1.0Hz, 7.5Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.0Hz, 7.5Hz), 7.18 (1H, s), 7.51 (1H, s).

(参考例7)

5-[5-(3-メトキシプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-フェニルピリジン

(1) カルバジン酸 tert-ブチル (9.21 g) をピリジン (120 ml) に溶解し、4-メトキシ酪酸 (9.06 g) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (20.0 g) を加え、室温にて64時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、酢酸エチルを加え、1 mol/l 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、N' - (4-メトキシブチリル) ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを黄色油状物として9.30 g (57%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (9H, s), 1.65 - 1.78 (2H, m), 2.07 - 2.12 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.30 - 3.34 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.46 (1H, s).

(2) N' - (4-メトキシブチリル) ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル (9.30 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、氷冷下 4 mol/l 塩酸-酢酸エチル溶液 (150 ml) を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、得られた残渣をn-ヘキサンにて洗浄し、淡褐色固形物として4-メトキシ酪酸ヒドラジド塩酸塩を5.99 g (89%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.71 - 1.80 (2H, m), 2.27 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 3.31 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 10.43 (3H, brs), 11.04 (1H, s).

(3) 6-フェニルニコチン酸 (5.90 g) をピリジン (150 ml) に溶解し、4-メトキシ酪酸ヒドラジド塩酸塩 (5.99 g) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (8.51 g) を加え、60°Cにて10時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、溶媒を減圧下にて留去して得られた残渣を水にて洗浄し、6-フェニルニコチン酸 N' - (4-メトキシブチリル) ヒドラジドを淡黄色固形物として6.06 g (65%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.75 - 1.84 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.43 - 7.57 (3H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 9.10 - 9.12 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.53 (1H, brs).

(4) 6-フェニルニコチン酸 N' - (4-メトキシブチリル) ヒドラジド (6.06 g) にオキシ塩化リン (100 ml) を加え、100°Cにて3時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、減圧下にて濃縮して得られた残渣に氷冷下、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1 ~ 1/2 ~ 1/5) にて精

製した後、*n*-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒にて洗浄し、表題化合物：5-[5-(3-メトキシプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-フェニルピリジンを3.72 g (65%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.01 - 2.10 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.28 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.46 - 7.56 (3H, m), 8.13 - 8.22 (3H, m), 8.40 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 9.22 - 9.23 (1H, m).

(実施例 4)

3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズアミド

参考例 7 にて得られた 5-[5-(3-メトキシプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-フェニルピリジン (1.0 g) を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (10 ml) に溶解し、参考例 6 にて得られた 3-アミノ-2-メチルベンズアミド (1.53 g) および D-10-カンファースルホン酸 (290 mg) を加え、200°C にて 16 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を 812 mg (56%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 428 ($M^+ + H$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.86 - 1.93 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.46 - 2.54 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.34 - 3.37 (2H, m), 7.43 - 7.53 (4H, m), 7.58 - 7.62 (2H, m), 7.67 (1H, brd, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.96 - 8.00 (2H, m), 8.06 - 8.09 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

(実施例 5)

3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズニトリル

実施例 4 にて得られた 3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズアミド (770 mg) にオキシ塩化リン (8 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応溶液を室

温まで放冷し、減圧下にて濃縮した。得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、得られた固形物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を白色結晶として386mg (52%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 144-145°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.84 - 1.92 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.45 - 2.61 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9\text{Hz}$), 7.97 - 8.02 (2H, m), 8.06 - 8.12 (3H, m), 8.64 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$).

(参考例8)

5-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルピリジン

参考例7と同様にしてプロピオン酸より表題化合物を淡黄色固形物として得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.99 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.43 - 7.58 (3H, m), 8.16 - 8.21 (3H, m), 8.41 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 9.22 - 9.24 (1H, m).

(実施例6)

3-[3-エチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンゾニトリル

実施例4と同様にして、参考例8にて得られた5-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フェニルピリジン(630mg) および参考例6にて得られた3-アミノ-2-メチルベンズアミド(1.13g) より、3-[3-エチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズアミドを黄色固形物として550mg (57%) を得た。

ついで、実施例5と同様にして3-[3-エチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズアミド(550mg) より表題化合物を白色結晶として242mg (46%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 162-163°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.41 - 2.59 (2H, m), 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 7.8, 8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 2.5, 8.3\text{Hz}$), 7.98 - 8.02 (2H, m), 8.05 - 8.12 (3H, m), 8.64 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$)

(実施例 7)

[4-(2-ブロモフェニル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミン

封管中、製造例 3 にて得られた 5-[5-ブromo-4-(2-ブロモフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジン (1.0 g) に N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (3 ml) を加え、180°C にて 13 時間、200°C にて 24 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた残渣を酢酸エチルにて洗浄し、表題化合物を白色固形物として 711 mg (70%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 464 ($\text{M}^+ + \text{H}$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.77 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.15 - 3.31 (4H, m), 7.43 - 7.52 (4H, m), 7.65 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.96 - 7.98 (2H, m), 8.04 - 8.07 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

(実施例 8)

2-{3-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゾニトリル

実施例 7 にて得られた [4-(2-ブロモフェニル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミン (436 mg) を N-メチル-2-ピロリドン (5 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (121 mg)、水酸化カルシウム (76 mg) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (326 mg) を加え、180°C にて 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、クロロホルムを加え、不溶物を濾別した。濾液を飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた固形物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を白色結晶として242mg (63%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 148-149°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.14 (3H, s), 3.25 - 3.33 (2H, m), 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}$, 8.8Hz), 7.79 (1H, dt, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.96 - 8.02 (2H, m), 8.04 - 8.12 (4H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

(実施例9)

4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミン

封管中、製造例5にて得られた4-[3-ブromo-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール(336mg)に、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン(3ml)および水(3ml)を加え、160°Cにて6時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた固形物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を白色結晶として66mg (19%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 133-134°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.76 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.05 - 3.25 (4H, m), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.75 - 7.82 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.00 - 8.10 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$).

(参考例9)

N-(2-フルオロフェニル)チオアセトイミド酸メチルエステル

参考例1と同様にして2-フルオロアニリンより表題化合物を淡黄色油状物として得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, brs), 2.02 (3H, brs), 6.78 - 6.85 (1H, m), 6.98 - 7.11 (3H, m).

(参考例 10)

3-(4-ブロモフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール

製造例 1 と同様にして、参考例 9 で得られた N-(2-フルオロフェニル)チオアセトイミド酸メチルエステル (500 mg) と 4-ブロモ安息香酸ヒドラジド (705 mg) より、表題化合物を白色固形物として 810 mg (89%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 332 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.25 (3H, s), 7.28 - 7.75 (8H, m).

(実施例 10)

4-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(4-チオフェン-2-イルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

参考例 10 で得られた 3-(4-ブロモフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (150 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (2 ml) に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (26 mg) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。ついで、2-チオフェンホウ酸 (150 mg) のエタノール溶液 (0.5 ml) および 2 mol/l 炭酸ナトリウム水溶液 (0.45 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷し、不溶物を濾別した後、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 99/1 ~ 97/3) にて精製した後、エタノールから再結晶し、表題化合物を白色固形物として 100 mg (66%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 336 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (3H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 3.5, 4.5$ Hz), 7.38 - 7.68 (10H, m).

(実施例 11)

3-[4-[4-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]フェニル]ピリジン

参考例 10 で得られた 3-(4-ブロモフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (500 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、-78°C にて n-ブチルリチウム (1.57 mol/l-ヘキサン溶液、1.2 ml) を加え、同温度にて 20 分間攪拌した後、ホウ酸トリメチルエステル (0.50 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、2 mol/l 塩酸水溶液を加え約 pH 4 とした後、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、ホウ酸誘導体を淡黄色油状物として 660 mg 得た。

3-ブロモピリジン (0.15 ml) を 1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (87 mg) を加え、室温にて 15 分攪拌した。本反応溶液に上記で得られたホウ酸誘導体のエタノール溶液 (2 ml) 及び 2 mol/l 炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷し、不溶物を濾別した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 98/2) にて精製した後、n-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒にて洗浄し、表題化合物を白色固形物として 140 mg (28%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z: 331 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 7.44 - 7.56 (5H, m), 7.63 - 7.70 (1H, m), 7.74 - 7.79 (3H, m), 8.07 - 8.11 (1H, m), 8.56 - 8.60 (1H, m), 8.88 - 8.92 (1H, m).

(実施例 12)

3-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) ビフェニル-4-カルボン酸ヒドラジド (10.0 g) をエタノール (250 ml) に溶解し、2-フルオロフェニルイソチオシアネート (5.8 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。析出物を濾別し、1-(ビフェニル-4-カルボニル)-4-(2-フルオロフェニル)チオセミカルバジドを白色固形物として 12.3 g (72%) を得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z: 366 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.15 - 7.45 (5H, m), 7.50 (2H,

t, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.64 (1H, s), 9.89 (1H, s), 10.66 (1H, s).

(2) 1-(ビフェニル-4-カルボニル)-4-(2-フルオロフェニル)チオセミカルバジド (12.1 g) を 2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) に懸濁し、3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷し、氷冷下濃塩酸にて中和した。析出物を濾別した後、水にて洗浄し、5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオールを淡黄色固形物として 11.2 g (97%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 348 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.33 - 7.52 (8H, m), 7.53 - 7.70 (6H, m).

(3) 5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオール (2.7 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、ヨウ化メチル (0.967 ml) 及び炭酸カリウム (1.07 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、得られた固形物をアセトニトリル-酢酸エチルの混合溶液から再結晶し、表題化合物: 3-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-5-メチルスルファニル-4H-1, 2, 4-トリアゾールを淡黄色結晶として 2.03 g (72%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 199-200°C. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.65 (3H, s), 7.35 - 7.56 (7H, m), 7.65 - 7.72 (5H, m), 7.77 (1H, dt, $J = 2.0, 7.8$ Hz).

(実施例 13)

3-ベンジルオキシメチル-5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) ビフェニル-4-カルボン酸ヒドラジド (6.4 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、テトラヒドロフラン (100 ml)、ベンジルオキシ酢酸 (5.0 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.30 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (6.3 g) を順次加え、室温にて

2時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、得られた残渣に水を加え、析出物を濾別した。0.15 mol/l 塩酸水溶液及び水にて順次洗浄し、ビフェニル-4-カルボン酸 N'-(2-ベンジルオキシアセチル)ヒドラジドを淡黄色固形物として10.8 g (定量的) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z: 361.

(2) ビフェニル-4-カルボン酸 N'-(2-ベンジルオキシアセチル)ヒドラジド (9.38 g) にオキシ塩化リン (30 ml) を加え、100℃にて1時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、減圧下にて濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去して油状物を得た。ついで、得られた油状物に2-フルオロアニリン (5 ml) 及びp-トルエンスルホン酸・一水和物 (200 mg) を加え、140℃にて4時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、酢酸エチルを加えた後、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1) にて精製し、表題化合物: 3-ベンジルオキシメチル-5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾールを淡黄色固形物として6.60 g (58%) 得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z: 436 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.35 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.23 - 7.52 (10H, m), 7.62 - 7.73 (5H, m), 7.81 (1H, ddd, $J = 1.7, 8.0, 9.5$ Hz).

(実施例14)

[5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メタノール

3-ベンジルオキシメチル-5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール (6.00 g) をクロロホルム (200 ml) に溶解し、-44℃にて1 mol/l 三塩化ホウ素-ヘキサン溶液 (30 ml) を滴下し、同温度にて30分攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応溶液にメタノール (5 ml

）及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加え、減圧下にて濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（100 ml）、2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（0.10 g）を加え、室温にて12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝96／4）にて精製した後、n-ヘキサン-酢酸エチル-エタノールの混合溶液から再結晶し、表題化合物を白色結晶として2.09 g（44%）得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 220-223°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.47 (1H, dd, $J = 5.5, 13.2$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 5.5, 13.2$ Hz), 5.46 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.34 - 7.50 (7H, m), 7.59 - 7.75 (5H, m), 7.79 (1H, ddd, $J = 1.5, 8.2, 9.7$ Hz).

（実施例15）

3-ビフェニル-4-イル-5-クロロメチル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

[5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メタノール（1.81 g）をトルエン（25 ml）に懸濁し、塩化チオニル（1.5 ml）及びクロロホルム（25 ml）を加え、60°Cにて5時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮した後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、得られた固形物をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶液にて洗浄し、表題化合物を白色固形物として1.54 g（81%）得た。このものの物性値は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 364 ($M^+ + H$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.80 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 7.34 - 7.54 (7H, m), 7.66 - 7.75 (5H, m), 7.91 (1H, ddd, $J = 1.6, 6.2, 9.2$ Hz).

（実施例16）

4-{[5-ビフェニル-4-イル-4-(2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル}モルホリン

モルホリン（0.599 ml）をN, N-ジメチルホルムアミド（6 ml）に溶解し

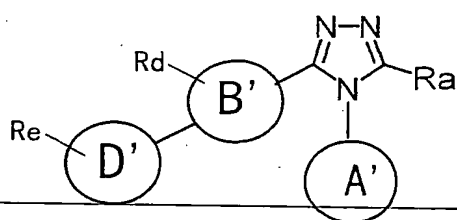
、氷冷下水素化ナトリウム（60%、275mg）を加え、同温度にて30分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に3-ビフェニル-4-イル-5-クロロメチル-4-（2-フルオロフェニル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール（599mg）を加え、室温にて17時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：トルエン／アセトン＝3／2～1／1）にて精製した後、n-ヘキサン-酢酸エチルの混合溶液から再結晶し、表題化合物を白色結晶として211mg（74%）得た。このものの物性値は以下の通りである。

mp: 129-131°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.13 - 2.26 (4H, m), 3.29 - 3.34 (4H, m), 3.50 (1H, d, $J = 14.2\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J = 14.2\text{Hz}$), 7.36 - 7.51 (7H, m), 7.60 - 7.70 (5H, m), 7.81 - 7.85 (1H, m).

同様に、以下表（2）及び（3）に示す化合物を合成した。これらの化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。

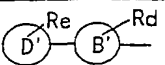
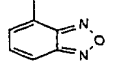
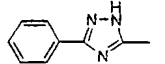
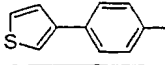
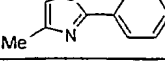
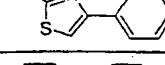
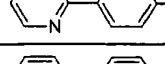

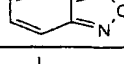
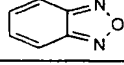
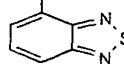
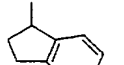
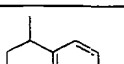
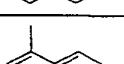
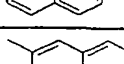
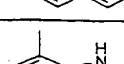
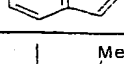
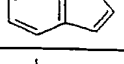
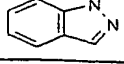
表中の略号は、Ex. : 実施例

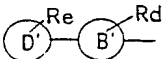
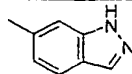
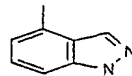
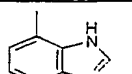
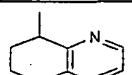
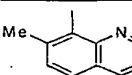
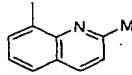
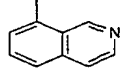
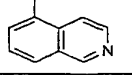
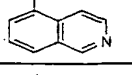
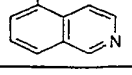
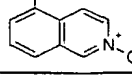
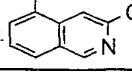
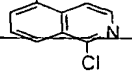
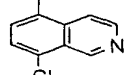
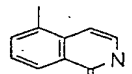
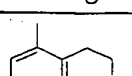
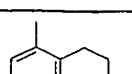
その他の略号は前記のとおりである。

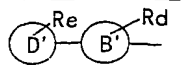
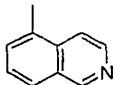
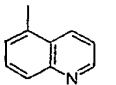
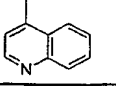
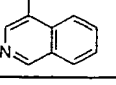
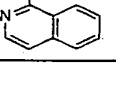
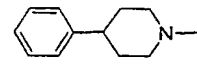
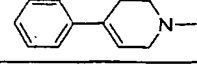
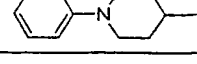
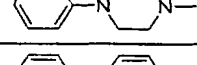
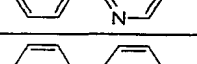
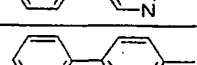
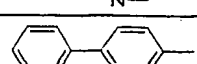
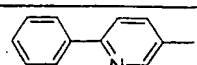
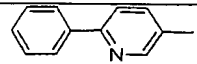
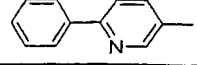
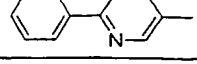
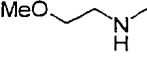
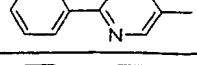
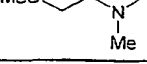
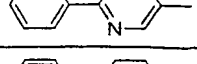
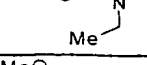
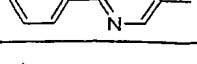
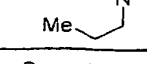

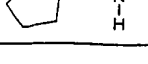


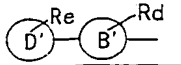
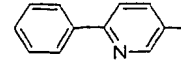
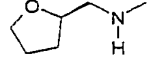
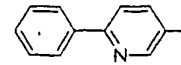
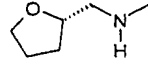
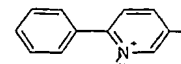
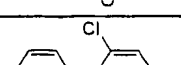
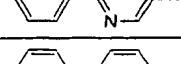
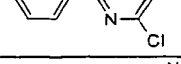
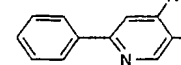
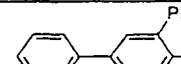
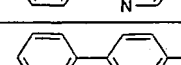
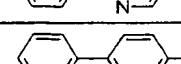
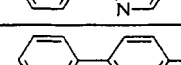
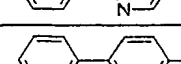
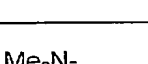
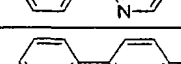
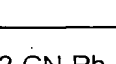
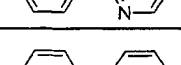
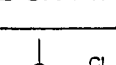
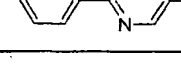
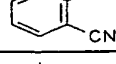
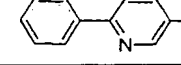
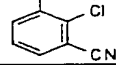
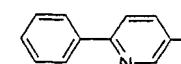
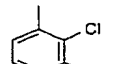
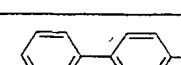
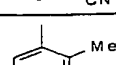
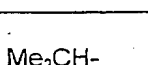
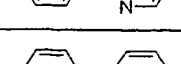
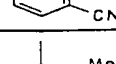
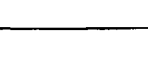
(2)

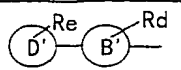
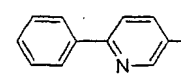
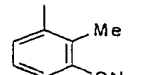
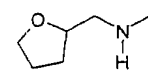
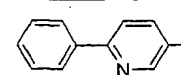
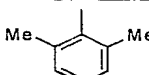
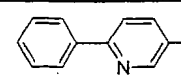
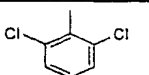
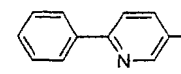
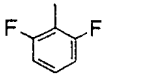
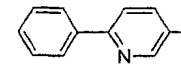
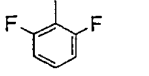
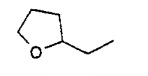
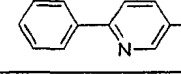
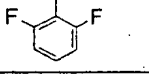
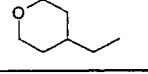
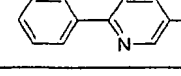
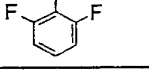
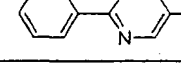
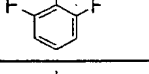
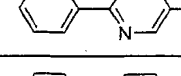
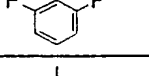
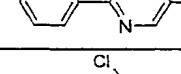
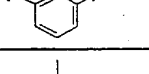
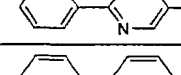
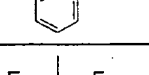
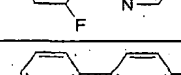
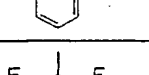

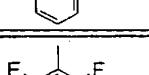
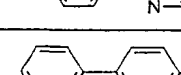
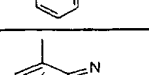
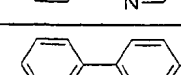
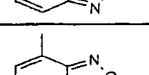
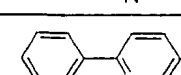
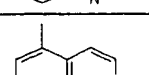
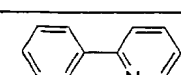
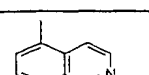
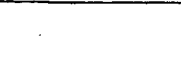

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
17	biphenyl-4-yl		Me	$M^+ + H$: 362 (FAB)
18	biphenyl-4-yl	indan-2-yl	Et	$M^+ + H$: 366 (FAB)
19	biphenyl-4-yl	cHex	Et	$M^+ + H$: 332 (FAB)
20	biphenyl-4-yl	morpholin-4-yl	Me	$M^+ + H$: 321 (FAB)
21	biphenyl-4-yl	1H-pyrazol-3-yl	Me	$M^+ + H$: 302 (FAB)
22	biphenyl-4-yl	2-Ph-2H-pyrazol-3-yl	Et	$M^+ + H$: 392 (FAB)
23	biphenyl-4-yl	3-Me-pyridin-2-yl	Me	$M^+ + H$: 327 (FAB)
24	biphenyl-4-yl	pyridin-3-yl	Me	$M^+ + H$: 313 (FAB)

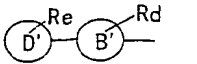
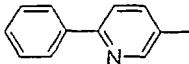
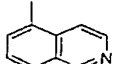
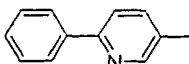
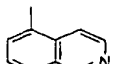
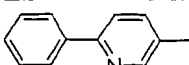
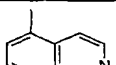
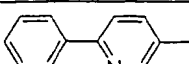
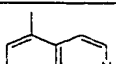
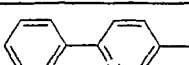
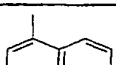
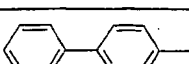
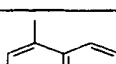
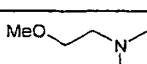
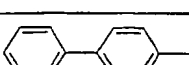
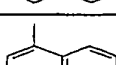
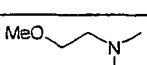
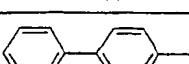
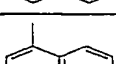
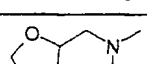
Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
25	biphenyl-4-yl	2-Cl-pyridin-3-yl	Me	M ⁺ +H: 347 (FAB)
26	biphenyl-4-yl	6-Cl-pyridin-3-yl	Me	M ⁺ +H: 347 (FAB)
27	biphenyl-4-yl		Me	M ⁺ +H: 354 (FAB)
28	biphenyl-4-yl	quinolin-8-yl	Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
29		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 321 (FAB)
30		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 336 (FAB)
31		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 351 (FAB)
32		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 351 (FAB)
33		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 331 (FAB)
34		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 331 (FAB)
35	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 368 (FAB)
36	biphenyl-4-yl		Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 382 (FAB)
37	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 384 (FAB)
38	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
39	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 380 (FAB)
40	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 376 (FAB)
41	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 376 (FAB)
42	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 365 (FAB)
43	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 379 (FAB)
44	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
45	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)

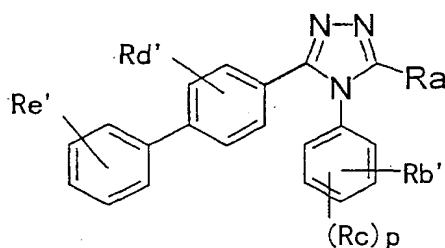
Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
46	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
47	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
48	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
49	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 381 (FAB)
50	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 391 (FAB)
51	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 391 (FAB)
52	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
53	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
54	biphenyl-4-yl		Me(CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 391 (FAB)
55	biphenyl-4-yl		MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 421 (FAB)
56	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 393 (FAB)
57	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
58	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
59	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
60	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 393 (FAB)
61	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 381 (FAB)
62	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 395 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
63	biphenyl-4-yl		Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 391 (FAB)
64	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
65	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
66	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
67	biphenyl-4-yl		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
68		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 351 (FAB)
69		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 349 (FAB)
70		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 351 (FAB)
71		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 352 (FAB)
72		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 345 (FAB)
73		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 345 (FAB)
74		2-F-Ph	Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 359 (FAB)
75		2-F-Ph	MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 389 (FAB)
76		2-F-Ph	Me ₂ N-	M ⁺ +H: 360 (FAB)
77		2-F-Ph	EtNH-	M ⁺ +H: 360 (FAB)
78		2-F-Ph		M ⁺ +H: 390 (FAB)
79		2-F-Ph		M ⁺ +H: 404 (FAB)
80		2-F-Ph		M ⁺ +H: 418 (FAB)
81		2-F-Ph		M ⁺ +H: 432 (FAB)
82		2-F-Ph		M ⁺ +H: 416 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
83		2-F-Ph		M ⁺ +H: 416 (FAB)
84		2-F-Ph		M ⁺ +H: 416 (FAB)
85		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 361 (FAB)
86		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 379 (FAB)
87		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 379 (FAB)
88		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 388 (FAB)
89		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 421 (FAB)
90		2-CN-Ph	Et	M ⁺ +H: 352 (FAB)
91		2-CN-Ph	Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 366 (FAB)
92		2-CN-Ph	MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 396 (FAB)
93		2-CN-Ph	Me ₂ N-	M ⁺ +H: 367 (FAB)
94		2-CN-Ph		M ⁺ +H: 437 (FAB)
95			Et	M ⁺ +H: 386 (FAB)
96			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 400 (FAB)
97			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 430 (FAB)
98			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 380 (FAB)
99			EtNH-	M ⁺ +H: 381 (FAB)
100				M ⁺ +H: 411 (FAB)
101				M ⁺ +H: 425 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
102				M ⁺ +H: 437 (FAB)
103			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 369 (ESI)
104			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 409 (ESI)
105			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 407 (FAB)
106				M ⁺ +H: 419 (FAB)
107				M ⁺ +H: 433 (FAB)
108			H ₂ N-	M ⁺ +H: 350 (FAB)
109			CF ₃ CH ₂ -	M ⁺ +H: 417 (FAB)
110			CF ₃ CF ₂ -	M ⁺ +H: 453 (FAB)
111			CF ₃ (CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 431 (FAB)
112			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 411 (FAB)
113			Me ₂ CH-	M ⁺ : 394 (FAB)
114			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 395 (FAB)
115			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 395 (FAB)
116			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 413 (FAB)
117			Me ₂ N-	M ⁺ +H: 384 (FAB)
118			Et	M ⁺ +H: 378 (FAB)
119			Me(CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 392 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
120			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 392 (FAB)
121			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 422 (FAB)
122			MeNH-	M ⁺ +H: 379 (FAB)
123			EtNH-	M ⁺ +H: 393 (FAB)
124			Me ₂ N-	M ⁺ +H: 393 (FAB)
125				M ⁺ +H: 423 (FAB)
126				M ⁺ +H: 437 (FAB)
127				M ⁺ +H: 449 (FAB)



(3) - 1

Ex	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
128	MeOCH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
129	HO ₂ CCH ₂ N(Me)CH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
130	MeO ₂ CCH ₂ N(Me)CH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
131	furan-2-yl	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 382 (FAB)
132	MeS-	2-OMe	—	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
133	EtS-	2-OMe	—	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
134	Me(CH ₂) ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
135	Me(CH ₂) ₄ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 418 (FAB)
136	Me(CH ₂) ₆ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 446 (FAB)
137	CH ₂ =CHCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
138	CH≡CCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 386 (FAB)
139	cHex-CH ₂ -S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 444 (FAB)
140	cPr-CH ₂ -S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
141	NCCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
142	PhCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 438 (FAB)

Ex	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
143	(2,6-di-Cl-Ph-Ph)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 506 (FAB)
144	(2-OMe-5-NO ₂ -Ph)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 513 (FAB)
145	(4-CO ₂ Me-Ph)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 496 (FAB)
146	2-Py-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
147	3-Py-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
148	4-Py-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
149	Ph(CH ₂) ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 452 (FAB)
150	H ₂ NC(O)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
151	Et ₂ N(CH ₂) ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 447 (FAB)
152	Me ₂ CHS-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
153	MeC(O)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 404 (FAB)
154	HO ₂ CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 406 (FAB)
155	Et ₂ NC(O)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 461 (FAB)
156	2-Qin-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 489 (FAB)
157	HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 477 (FAB)

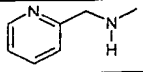
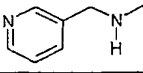
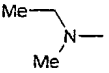
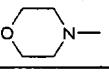
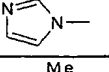
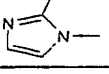
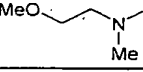

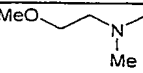
(3) - 2

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
158	Me	2-HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ O-	—	H	H	M ⁺ +H: 457 (FAB)
159	Me	2-CF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
160	Me	2-OCF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
161	Me	2-CO ₂ H	—	H	H	M ⁺ +H: 356 (FAB)
162	Me	2-CONH ₂	—	H	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
163	Me	2-CONMe ₂	—	H	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
164	Me	2-pyrrol-1-yl	—	H	H	M ⁺ +H: 377 (FAB)
165	Me	2-imidazol-1-yl	—	H	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)
166	Me	2-(1H-tetrazol-5-yl)	—	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
167	Me	2-S(O)Me	—	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
168	Me	2-SO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
169	Me	2-SO ₂ Ph	—	H	H	M ⁺ +H: 452 (FAB)
170	Me	2-OMe	—	H	3-F	M ⁺ +H: 360 (ESI)
171	Me	2-OMe	—	H	4-F	M ⁺ +H: 360 (ESI)
172	Me	2-OMe	—	H	2-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
173	Me	2-OMe	—	H	3-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
174	Me	2-OMe	—	H	4-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
175	Me	2-OMe	—	H	2-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
176	Me	2-OMe	—	H	3-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
177	Me	2-OMe	—	H	3-OEt	M ⁺ +H: 386 (ESI)
178	Me	2-OMe	—	H	4-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
179	Me	2-OMe	—	H	4-CF ₃	M ⁺ +H: 410 (ESI)
180	Me	2-OMe	—	H	4-OCF ₃	M ⁺ +H: 426 (ESI)
181	Me	2-OMe	—	H	3-NHAc	M ⁺ +H: 399 (ESI)

(3) - 3

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
182	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 374 (FAB)
183	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_3^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 388 (FAB)
184	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 360 (FAB)
185	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 374 (FAB)
186	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 431 (FAB)
187	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 445 (FAB)
188		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 402 (FAB)
189		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 388 (FAB)
190	NCCH_2^-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 355 (FAB)
191	$\text{NC}(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 369 (FAB)
192		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 367 (FAB)
193	Ph-NH-CH_2^-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 421 (FAB)
194	$\text{Ph-N}(\text{Me})\text{-CH}_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 435 (FAB)
195	3-Py-O-CH_2^-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 423 (FAB)
196	$\text{imidazol-1-yl-CH}_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 396 (FAB)
197	$\text{Et}_2\text{NCH}_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 401 (FAB)
198		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 413 (FAB)
199		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 415 (FAB)
200		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 461 (FAB)
201		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 461 (FAB)
202		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 467 (FAB)
203		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 414 (FAB)
204		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 386 (FAB)
205		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 489 (FAB)
206		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 399 (FAB)
207	$\text{H}_2\text{N-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 331 (FAB)
208	MeNH-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 345 (FAB)
209	EtNH-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 359 (FAB)
210	$\text{Me}(\text{CH}_2)_2\text{NH-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 373 (FAB)
211	$\text{Me}(\text{CH}_2)_3\text{NH-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 387 (FAB)
212	$\text{Me}_2\text{CHNH-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 373 (FAB)
213		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 387 (FAB)
214		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 385 (FAB)
215		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 399 (FAB)

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
216		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 413 (FAB)
217		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
218		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
219		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 375 (FAB)
220		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 389 (FAB)
221		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
222		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
223		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
224		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
225		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
226		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
227		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
228		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
229		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
230		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
231		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
232		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 401 (FAB)
233		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
234		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
235		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
236		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 429 (FAB)
237		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
238		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 443 (FAB)

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
239		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 422 (FAB)
240		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 422 (FAB)
241	Me ₂ N-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 359 (FAB)
242	Et ₂ N-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
243		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
244		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 401 (FAB)
245		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 382 (FAB)
246		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
247	CH ₃ CONH-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
248	CH ₃ SO ₂ NH-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 409 (FAB)
249	MeO-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 346 (FAB)
250	EtO-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
251	MeS-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 362 (FAB)
252	EtS-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 376 (FAB)
253	MeSO ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
254	Me	3-CF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
255	Et	3-CF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
256	Me	2-NO ₂	—	H	H	M ⁺ +H: 357 (FAB)
257	Me	2-NHOH	—	H	H	M ⁺ +H: 343 (FAB)
258	Me	2-NHCOMe	—	H	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
259	Me	2-NHCOPh	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
260	Me	2-NHSO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
261	Me	2-NHSO ₂ Ph	—	H	H	M ⁺ +H: 467 (FAB)
262	Me	2-CO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
263	Me ₂ CH-	2-CO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
264		2-Br	—	H	H	M ⁺ +H: 463 (FAB)
265		2-Br	—	H	H	M ⁺ +H: 475 (FAB)
266	Me	2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 337 (FAB)
267	Et	2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 351 (FAB)
268	Me ₂ N-	2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 366 (FAB)
269		2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 410 (FAB)
270	Et	3-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 351 (FAB)
271	Et	3-NHCOMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 397 (FAB)
272	Et	3-COOMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
273	Et	3-CONH ₂	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
274	Et	3-CH ₂ -OH	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
275	Et	3-CH ₂ OMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 384 (FAB)
276	Et	3-CH ₂ NMe ₂	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 397 (FAB)
277	Et	3-CH ₂ -CN	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 379 (FAB)

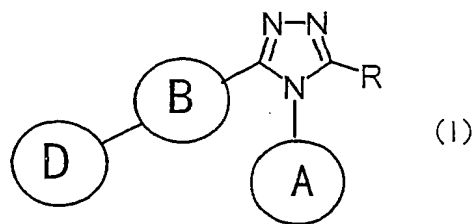
Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
278	Et	3-CONH ₂	2-Cl	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
279	Et	2-(3-Py-O-)	—	H	H	M ⁺ +H: 419 (FAB)
280	Et	2-(2-Py-O-)	—	H	H	M ⁺ +H: 419 (FAB)
281	Et-	2-F	—	2-OMe	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
282	Et-	2-F	—	2-OH	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
283	Et-	2-F	—	3-OMe	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
284	Et-	2-F	—	3-OH	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
285	CF ₃ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 384 (FAB)
286	CF ₃ -	2-F	—	2-OMe	H	M ⁺ +H: 414 (FAB)
287	CF ₃ -	2-F	—	3-Me	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
288	CF ₃ CH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)

産業上の利用可能性

本発明に係る医薬は、グリシントランスポーター活性の阻害作用を示し、NMDA受容体の機能を活性化させる作用を示すことから、痴呆、精神分裂症、認知障害、又はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などの種々の疾病に伴う認知障害、或いは、神経変性疾患、脳血管障害などの疾病に伴う痙縮の治療薬として有用である。特に痴呆等の学習障害の改善に有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有するグリシントランスポーター阻害剤である医薬組成物。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A環：(1) 置換されてもよい芳香族炭化水素環、
 (2) 置換されてもよく、ベンゼン環又はヘテロ環と縮合してもよい脂肪族炭化水素環、
 (3) 置換されてもよく環を構成するヘテロ原子として窒素原子1又は2個有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい5員ヘテロ環、又は

(4) 置換されてもよく環原子として窒素原子1個を有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい6員ヘテロ環

B環及びD環：同一又は異なって置換されてもよい芳香族炭化水素環、置換されてもよい脂肪族炭化水素環、又は置換されてもよいヘテロ環を示す。

R：H、ハロゲン、低級アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は $-[Alk1]_m-X-[Alk2]_n-Y-R^1$

~~R¹：H、OH、シアノ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は低級アルコキシ~~

X：結合、酸素原子、 $-S(O)_q-$ 、又は $-N(R^2)-$

Y：結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-Z_1-Alk3-$ 、又は $-N(R^3)-Alk3-C(O)-$

但し、Yが結合のときは、R¹はOH及び低級アルコキシ以外の基を示す。

Alk1及びAlk2：同一又は異なって低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

m及びn：同一又は異なって0又は1

但し、Xが結合のときは、 $m+n=1$ を示す。

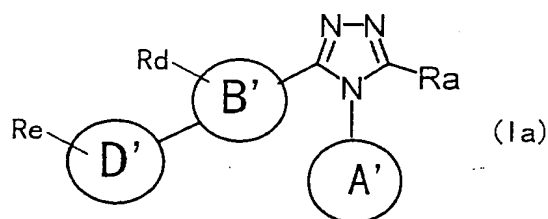
Z_1 ： $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 、又は $-C(O)-N(R^3)-$

Alk3：低級アルキレン

R^2 及び R^3 ：同一又は異なって、H、又は低級アルキル

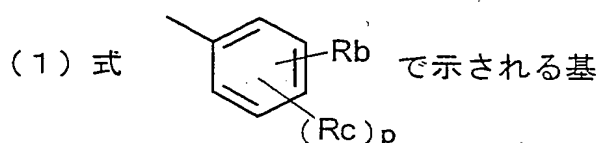
q：0、1又は2）2. 学習障害を改善するための請求の範囲1記載の医薬組成物。

3. 下記一般式(1a)で示されるトリアゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A' 環：



(2) Rfで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよいナフタレン

(3) Rfで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく、ベンゼン環又はヘテロ環と縮合してもよい脂肪族炭化水素環

(4) Rfで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく環を構成するヘテロ原子として窒素原子1又は2個有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい5員ヘテロ環、又は、

(5) Rfで示される基から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく環原子として窒素原子1個を有し、それ以外のヘテロ原子として酸素原子若しくは硫黄原子を1個有していてもよく、ベンゼン環と縮合してもよい6員ヘテロ環

B' 環：ベンゼン、又は含窒素単環ヘテロ環

D' 環：ベンゼン、又はヘテロ環

但し、A'、B'、及びD'は同時にベンゼン環を示さない。

R_a：ハロゲン低級アルキル、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は $-\text{[Alk1]}_m-\text{X}-\text{[Alk2]}_n-\text{Y}-\text{R}^1$

R¹：H、OH、シアノ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環、置換されてもよいシクロアルキル、又は低級アルコキシ

X：結合、酸素原子、 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^2)-$

Y：結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Z}_1-\text{Alk3}-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{Alk3}-\text{C}(\text{O})-$

但し、Yが結合のときは、R¹はOH及び低級アルコキシ以外の基を示す。

Alk1及びAlk2：同一又は異なって低級アルキレン、低級アルケニレン、又は低級アルキニレン

m及びn：同一又は異なって0又は1

但し、Xが結合のときは、 $m+n=1$ を示す。

Z₁： $-\text{S}(\text{O})_q-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$

Alk3：低級アルキレン

R²及びR³：同一又は異なって、H、又は低級アルキル

R_b：ハロゲン原子、以下に示す置換基で置換されてもよい低級アルキル、低級アルキニル、ハロゲン低級アルキル、ヘテロ環、ヘテロ環 $-\text{O}-$ 、シアノ、ニトロ、ハロゲン低級アルキル $-\text{O}-$ 、低級アルコキシ、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 低級アルキレン $-\text{C}(\text{O})\text{O}=\text{R}^6$ 、 $\text{Z}_2=\text{R}^6$ 、又は $\text{Z}_3=\text{R}^7$

低級アルキルの置換基：OH、シアノ、低級アルコキシ、又は低級アルキルで置換されてもよいアミノ

Z₂： $-\text{S}(\text{O})_q-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}(\text{O})_q-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_q-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$

Z₃： $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-$

R⁶：H、低級アルキル、又はアリール

R^7 : OH、又は低級アルコキシ

p : 0又は1

q : 0、1又は2

R_c : 低級アルキル、又はハロゲン原子

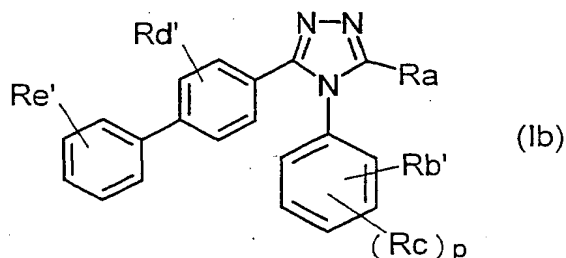
R_d 及び R_e : 同一又は異なって、H、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、OH、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、ハロゲノ低級アルキル- O -、低級アルキルで置換されてもよいアミノ、又は $-NR^8C(O)-R^9$

R^8 及び R^9 : 同一又は異なって、H、又は低級アルキル

R_f : R_b で示される基、オキシ基、又はアリール

但し、 A' 環が低級アルコキシで置換されたベンゼンを示すとき、 B' 環がベンゼン
のときは R_d はH以外の基を示す。)

4. 下記一般式 (Ib) で示されるトリアゾール誘導体又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R_a 、 R_c 、及び p は請求項3記載の式 (Ia) の化合物についての定義と同様の基を意味する。

R_b' : ハロゲン原子、以下に示す置換基で置換されてもよい低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ヘテロ環、ヘテロ環- O -、シアノ、ニトロ、ハロゲノ低級アルキル- O -、低級アルコキシ、 $-O$ -低級アルキレン- $N(R^3)$ -低級アルキレン- $C(O)-O-R^6$ 、 $-N(R^3)-R^7$ 、 $Z_2'-R^6$ 、又は Z_3-R^7

低級アルキルの置換基 : OH、シアノ、低級アルコキシ、又は低級アルキルで置換されてもよいアミノ

Z_2' : $-S(O)_q-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-C(O)-$ 、 $-C(O)-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-S(O)_q-$ 、又は $-C(O)-O$

R^3 、 Z_3 、 R^6 、 R^7 、及び q は請求項3記載の式(1a)の化合物についての定義と同様の基を意味する。

Rd' : H、低級アルコキシ、OH、又は低級アルキル

Re' : H、ハロゲン原子、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルキル-O-、又は $NR^8C(O)-R^9$

R^8 及び R^9 は請求項3記載の式(1a)の化合物についての定義と同様の基を意味する。

但し、① Ra が低級アルキルで、 $p=0$ のとき、 Rb' が低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲン原子のときは、 Rd' 又は Re' の少なくとも一方はH以外の基を示し、 Re' がHのときは Rd' は低級アルキル以外の基を示す。

② Ra が α -スチリル、 Rd' 及び Re' がH、且つ $p=0$ のときは、 Rb' は低級アルキル、低級アルコキシ以外の基を示す。

③ Ra が2-フリル、 Rd' 及び Re' がH、且つ $p=0$ のときは、 Rb' は低級アルキル以外の基を示す。)

5. 一般式(1a)で示されるトリアゾール誘導体において、 B' 環が含窒素単環ヘテロ環、 D' 環がベンゼン環であり、 Rf がハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、シアノ、カルバモイル又はオキソ基である請求の範囲第3項記載のトリアゾール誘導体又はその塩。

6. 5-[4-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-フェニルピリジン;

4-[3-イソプロピル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;

3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズニトリル;

3-[3-エチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンズニトリル;

2-{3-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-5-(6-フェニル

ルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} ベンゾニトリル;
又は、

4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミン又はその塩。

7. 請求の範囲3又は4記載のトリアゾール誘導体を有効成分として含有する医薬組成物

。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D249/08, 249/12, 401/04, 413/14, 405/14, 405/12, 405/04, 403/04, 413/04, 409/10, 417/10, 401/10, 401/14, 405/10, 401/16, 401/12, 495/04, A61K31/41, 31/4439, 31/4155, 31/5377, 31/517, 31/427, 31/416, 31/4709, 31/4725, A61P43/00, 25/28, 25/16, 25/18, 25/14, 25/00, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D249/08, 249/12, 401/04, 413/14, 405/14, 405/12, 405/04, 403/04, 413/04, 409/10, 417/10, 401/10, 401/14, 405/10, 401/16, 401/12, 495/04, A61K31/41, 31/4439, 31/4155, 31/5377, 31/517, 31/427, 31/416, 31/4709, 31/4725

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 2000-63363, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 February, 2000 (29.02.00), (Family: none)	3-4, 7
A		1-2, 5-6
A	EP, 608858, A (Dr. Kahl Thomae GmbH), 26 January, 1994 (26.01.94), & DE, 4302051, A & JP, 7-2851, A	1-7
A	EP, 335144, A (Boehringer Ingelheim KG), 09 March, 1989 (09.03.89), & DE, 3808283, A & JP, 1-275571, A	1-7
A	WO, 97/32873, A (Pfizer Research and Development Company, N.V./S.A.), 12 September, 1997 (12.09.97), & EP, 885212, A & JP, 11-506123, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June, 2001 (29.06.01)

Date of mailing of the international search report
10 July, 2001 (10.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D249/08, 249/12, 401/04, 413/14, 405/14, 405/12, 405/04, 403/04, 413/04, 409/10, 417/10, 401/10, 401/14, 405/10, 401/16, 401/12, 495/04, A61K31/41, 31/4439, 31/4155, 31/5377, 31/517, 31/427, 31/416, 31/4709, 31/4725 A61P43/00, 25/28, 25/16, 25/18, 25/14, 25/00, 9/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D249/08, 249/12, 401/04, 413/14, 405/14, 405/12, 405/04, 403/04, 413/04, 409/10, 417/10, 401/10, 401/14, 405/10, 401/16, 401/12, 495/04, A61K31/41, 31/4439, 31/4155, 31/5377, 31/517, 31/427, 31/416, 31/4709, 31/4725		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-63363 A (山之内製薬株式会社), 29. 2月. 2000 (29. 02. 00) & (ファミリーなし)	3-4, 7
A		1-2, 5-6
A	EP 608858 A (Dr. Kahl Thomae GmbH), 26. 1月. 1994 (26. 01. 94) & DE 4302051 A & JP 7-2851 A	1-7
A	EP 335144 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG), 9. 3月. 1989 (09. 03. 89) & DE 3808283 A & JP 1-275571 A	1-7
A	WO 97/32873 A (PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, N. V. / S. A.), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97) & EP 885212 A & JP 11-506123 A	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 29. 06. 01	国際調査報告の発送日 10.07.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘 實 謙二 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	